

Über die Geschichte der Lehre des Schwangerschaftsnachweises

von
Peter Onderka
aus
Breslau

1969

Aus dem Seminar für Geschichte der Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. Magnus Schmid

Über die Geschichte der Lehre des Schwangerschaftsnachweises

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Peter Onderka

aus

Breslau

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. H. Valentin

Referent: Prof. Dr. M. Schmid

Tag der mündlichen Prüfung: 20. 11. 1969

Ich möchte an dieser Stelle
Herrn Professor Dr. Magnus Schmid
für die Überlassung des Themas
und die bei der Bearbeitung gewährte
Unterstützung meinen aufrichtigen
Dank sagen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
KLINISCHER SCHWANGERSCHAFTSNACHWEIS (AUF WISSENSCHAFTLICHER GRUNDLAGE)	7
1. unsichere Schwangerschafts- zeichen	7
2. wahrscheinliche Schwangerschafts- zeichen	10
3. sichere Schwangerschaftszeichen	15
AUßERKLINISCHER SCHWANGERSCHAFTSNACHWEIS	20
1. Chemisch-Physikalische Reaktionen	20
2. Stoffwechsel-Reaktionen	26
3. Ferment-Reaktionen	32
4. Hormon-Reaktionen an Versuchstieren	38
5. Hormon-Reaktionen ohne Tiere	60
6. Immunologische Reaktionen	68
ZUSAMMENFASSUNG	84
LITERATURVERZEICHNIS	I

EINLEITUNG

Der Wunsch, das Vorliegen einer Schwangerschaft möglichst früh und zuverlässig festzustellen, ist alt.

Der Versuch, diesen Wunsch zu erfüllen, bedeutet stets eine recht verantwortungsvolle Entscheidung, bei der Irrtümer niemals verborgen bleiben. Mit Recht darf man heute sagen, daß wir auf diesem Gebiet der Schwangerschaftsdiagnose durch die Fortschritte der Hormonforschung fast zur endgültigen Lösung gekommen sind. Es verlohnt sich daher, auf den Weg zurückzublicken, der zurückgelegt wurde und aus dem Gang der Entwicklung die bisherigen Ziele zu würdigen.

Alle Verfahren oder Mittel, die im Altertum und bis in die Neuzeit zur Erkennung einer jungen Schwangerschaft angegeben sind, neigt der Leser von heute im Zeitalter der wissenschaftlichen Erfahrung als unwissenschaftlich abzulehnen und in das Gebiet der magischen Medizin zu verlegen. Die Quellen über alle die Schwangerschaft und auch die Geburt betreffenden Fragen fließen nach BOLL (1) in der frühen Zeit spärlich. Das mag nach DIEPGEN (2) daran liegen, daß das gesamte Gebiet der Frauenheilkunde ausschließlich den helfenden Frauen anvertraut war. Eine beruflich-spezialisierte Betätigung des Mannes kommt nur in den seltensten Fällen vor und seine Hilfe war im allgemeinen auf den Zufall oder auf schwere Fälle beschränkt, bei de-

1) Boll (34) S.2

2) Diepgen (53) S.35

nen die weiblichen Kräfte versagten (1). Die Männer, die über sonstige Gebiete der Medizin schon etwas mehr Erfahrung hatten und die sich sicherlich auch über die Schwangerschaft Gedanken machten, kamen somit kaum mit einer schwangeren Frau zusammen. Theorie und Praxis waren demnach getrennt.

So blieb es nach DIEPGEN (2) auch bei den fortgeschrittenen Kulturvölkern jahrtausendelang. Man hat dafür das Schamgefühl verantwortlich gemacht und geglaubt, daß in ihm die Hauptursache des Fernhaltens des Mannes von der Frauenheilkunde und damit eines langsameren Fortschreitens dieses ärztlichen Spezialfaches zu suchen sei. Für die hier zur Diskussion stehende Schwangerschaftsdiagnose ist diese Anschauung sicherlich zu vertreten.

Der aufmerksame Leser erkennt jedoch bei einigen in den altägyptischen Papyri in der Übersetzung von DEINES, GRAPOW und WESTENDORF (3) angegebenen Erscheinungen einer jungen Schwangerschaft Zeichen, die noch heute in der Gruppe der unsicheren klinischen Schwangerschaftszeichen ihre Gültigkeit haben. Neben dem Ausbleiben der monatlichen Regel werden Anschwellen der Brüste, Pigmentanomalien und vor allem eine gewisse Alteration des Zentralnervensystems richtig gesehen. Dieses Erkennen zeigt von einer guten Beobachtung. Versucht man die Frauenheilkunde der Primitive mit der der alten Kulturvölker zu vergleichen, so ist man erstaunt, daß praktisch so

1) Diepgen (53) S.34

2) Diepgen (53) S.35

3) Deines, Grapow und Westendorf (48) S.273 ff

gut wie nichts und theoretisch sehr wenig hinzu gekommen ist (1). Zur Diagnostik war der frühere Mensch auf seine fünf Sinne angewiesen. Gerade in der Geburtshilfe waren Instinkt und Erfahrung eher als in jeder anderen medizinischen Disziplin die Lehrmeister in der frühen Zeit. So zeigt nach FISCHER (2) ein Fragment aus der Bibliothek des Assurbanipal (668-626) an, daß die Schwangerschaftsdiagnose Sache des Wahrsagers war, der aus den Omina schöpfte.

Die Kenntnisse der alten Inder über die Schwangerschaftsdiagnose sind in den Schriften des Susruta und des Caraka zu finden. FISCHER (3) und FASBENDER (4) berichten über eine Vielzahl von angegebenen Zeichen, die sich auch mit den Gelüsten der Schwangeren beschäftigen. Ähnliche Angaben sind nach DIEPGEN sowohl im alten China (5) als auch in Altjapan (6) zu finden.

Mit der hippokratischen Frauenheilkunde begann eine neue Phase der Entwicklung der Gynäkologie. Die gynäkologischen Untersuchungsmethoden wurden nach FASBENDER (7) durch die äußere und auch innere digitale Untersuchung verbessert. Ferner kannten die Hippokratiker die Sonde und das Scheidenspekulum als Hilfsmittel der gynäkologischen Diagnose. FASBENDER (8) beschreibt zahlreiche

1) Diepgen (53) S.96

2) Fischer (70) S.6

3) Fischer (70) S.19

4) Fasbender (66) S.41

5) Diepgen (53) S.62 und 69

6) Diepgen (53) S.87 f

7) Fasbender (66) S.96 f

8) Fasbender (66) S.94 ff

Zeichen der Hippokratiker zur Erkennung einer Schwangerschaft. Neben den bereits bekannten allgemeinen Veränderungen findet auch das Verhalten der Portio Berücksichtigung. Die Frauenheilkunde war bis zu dieser Zeit noch ein Handwerk. Das, was uns die schriftlich aufgezeichneten Quellen von ihr berichten, ist sicherlich nur ein ganz kleiner Teil von ihr, der theoretisch erdachtes Wissen, oft Geheimnisse in den Händen gelehrter Männer oder Priester, weitergibt.

Erst bei den alten Griechen und später bei den alten Römern wurde die Frauenheilkunde zu einem wissenschaftlichen Beruf erhoben. Zur Diagnose einer Schwangerschaft jedoch wird auch aus dieser Zeit nur bereits bekanntes wiederholt (1,2,3,4).

Lange Jahrhunderte hindurch setzten sich in der Erkennung einer Schwangerschaft keine bedeutenden Fortschritte durch. So wurde sowohl von EUCHARIUS ROESSLIN (5) als auch von JACOB RUEFF (6) im 16. Jahrhundert nur altes wieder zitiert. Sehr ausführlich berichten gegen Ende des 17. Jahrhunderts CORNELIS SOLINGEN (7) und CHRISTIAN FRANZ PAULLINI (8,9) über die bereits altbe-

1) Diepgen (53) S.97, 144 f, 157 f, 243

2) Diepgen (54) S.198

3) Fasbender (66) S.94 ff

4) Fasbender (67) S.20, 37, 52, 54, 57, 59, 65 ff
86, 88, 94, 97 ff

5) Roesslin (186) S.11 und 86

6) Rueff (190) S.77 ff und 81 ff

7) Solingen (208) S.590 ff

8) Paullini (164) S.247 ff

9) Paullini (165) S.248

kannten Zeichen einer jungen Schwangerschaft.

Ein wesentlicher Fortschritt war erst im 19. Jahrhundert zu verzeichnen. Die kindlichen Herztöne wurden nach FASBENDER (1) im Jahre 1821 erstmals von Jean Alexandre Lejumeau beschrieben und zur Diagnose einer Schwangerschaft in der 2. Hälfte herangezogen. Im Jahre 1832 beschrieb JOHANN PETER FRANK (2) in seinem Buch über die Behandlung der Krankheiten des Menschen besonders genau die Hautveränderungen.

Eine gewisse Systematik findet man erst in dem "Handbuch der Entbindungskunst" von JOHANN FRIEDRICH OSIANDER (3) aus dem Jahre 1829. Osiander teilt darin die Zeichen einer Schwangerschaft in die beiden Gruppen der unsicheren und sicheren Zeichen ein. In der ersten Gruppe sind die Zeichen aufgezählt, die wir heute ebenfalls als unsichere Zeichen werten. Zu den sicheren Zeichen rechnet Osiander den Nachweis der Frucht, eine Anschauung, die noch heute vertreten wird.

Ähnliche Einteilungen kann man in den Lehrbüchern von HUFELAND (4) aus dem Jahre 1839 und von SCANZONI (5) aus den Jahren 1849/50 ersehen.

Die innere und äußere Untersuchung war schon lange bekannt. Erst im Jahre 1869 wurde die bimanuelle gynäkologische Untersuchung nach OTTOW (6) von B.S. Schultze in Jena als eine Routinemethode bei jeder gynäkologischen Erkrankung und auch zur Stellung der Diagnose einer Schwangerschaft als dringend erforderlich bezeichnet.

KAYSER (7) teilte im Jahre 1891 in seiner Dissertation in Marburg die klinischen Zeichen einer Schwangerschaft in die noch heute gültigen drei Gruppen ein.

1) Fasbender (67) S.427 ff

2) Frank (72) S.354 f und 461

3) Osiander (161) S.361 ff und 405 ff

4) Hufeland (106) S.360 f

5) Scanzoni (196) S.131 ff, 144 ff, 152 ff, 157 ff, 163 ff

6) Ottow (163) S.1009

7) Kayser (116) S.5

In zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten und Lehrbüchern von heute findet man verstreute Mitteilungen zur Diagnose der Schwangerschaft. Zusammenhängende und annähernd vollständige Angaben findet man nur über klinische Zeichen in einzelnen Lehrbüchern, dagegen fehlt eine zusammenfassende Darstellung über die Geschichte der Diagnostik der Schwangerschaft.

Die Literatur über das Gebiet des biologischen Schwangerschaftsnachweises ist derart groß, daß es im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich ist, alle Veröffentlichungen zu zitieren. LEWIN (1) schrieb 1957 nach einer persönlichen Mitteilung durch Aschheim, daß die Einzeldarstellungen nach seiner Kenntnis des "Index medicus" um 1940 bereits auf 400 angewachsen gewesen seien und daß mit dem Jahr 1955 die Zahl von 1000 sicher schon überschritten sei. Damit ist nach LEWIN heute die Bibliographie der biologischen Schwangerschaftsreaktionen zu einem Problem geworden, während die Reaktionen selbst es nicht mehr sind. Es wird daher mit dieser Arbeit der Versuch unternommen, alle bekannten Methoden und Zeichen aufzuzählen, sie in einzelne Kapitel aufzugliedern und sie in ihrer jeweiligen geschichtlichen Entwicklung vom Beginn des 19. Jahrhunderts an aufzuzeigen. Dabei werden die Angaben der Schwangeren und die Ergebnisse der Leibesuntersuchung unter dem Begriff "klinischer Schwangerschaftsnachweis" dem "außerklinischen Schwangerschaftsnachweis" gegenübergestellt. Der Übergang zwischen diesen beiden Hauptgruppen ist fließend, gibt es doch zahlreiche biologische Reaktionen, die nur auf klinischer Basis auszuführen sind.

1) Lewin (133) S.588

KLINISCHER SCHWANGERSCHAFTSNACHWEIS

Die klinische Diagnose der Schwangerschaft stützt sich auf einen Komplex von Befunden und Zeichen, die allgemein in 3 Gruppen eingeteilt werden:

1. in u n s i c h e r e Zeichen, die allgemein vom ganzen Organismus ausgehen.
2. in w a h r s c h e i n l i c h e Zeichen, die vom Genitale ausgehen und
3. in s i c h e r e Zeichen, die auf dem Nachweis des Kindes im Uterus beruhen.

1. Unsichere Schwangerschaftszeichen.

In der Schwangerschaft vollziehen sich Veränderungen im Organismus der Frau, wie sie außerhalb einer Schwangerschaft niemals vorkommen. Der Impuls zu diesen Vorgängen geht vom befruchteten Ei aus, das teils durch Abgabe hormonaler Stoffe, teils durch Bildung von Zerfallsprodukten die Reizstoffe zu diesem Umbau im Organismus liefert. Da alle Stoffwechselvorgänge unter dem Einfluß der Drüsen mit innerer Sekretion stehen, ist es verständlich, daß diese große Stoffwechselumstellung in der Schwangerschaft auch durch ein anderes Zusammenspiel und Funktionieren dieser Drüsen gekennzeichnet wird. Es sind auch neben funktionellen Änderungen morphologische Umbauvorgänge durch eine Schwangerschaft in diesen Drüsen bekannt.

Für die Schwangerschaftsdiagnostik sind nach EUFINGER (1) am augenfälligsten Veränderungen an der Thyreoidea, Hypophyse, Nebenniere und am Ovar festzustellen.

1) Eufinger (63) S.752 ff

Im Laufe der Schwangerschaft, meist erst in der 2. Hälfte, werden oft Schwellungen der Schilddrüse beobachtet. Auch die Epithelkörperchen zeigen in einer gesteigerten Muskel-Nerven-Erregbarkeit während der Schwangerschaft ähnliche Veränderungen.

Die Hypophyse erlangt durch eine Vermehrung und Vergrößerung der Hauptzellen des Vorderlappens eine gewaltige Hypertrophie des ganzen Organs, das gelegentlich zu einem Auftreten von leichten Akromegaliessymptomen führen kann. Mit der veränderten Hypophysenwirkung ist auch der Fettansatz an bestimmten Prädilektionsstellen in Verbindung zu bringen. Daneben kommt es zu einer Auflockerung und gesteigerten Durchtränkung der gesamten Haut. Eine weitere Veränderung ist das Auftreten von Striae. In der Schwangerschaft tritt an besonderen Körperstellen eine spezifische Fettablagerung auf, so daß es zu einer Überschreitung der Dehnbarkeits- und Elastizitätsgrenze im Bereich des Unterhautzellgewebes kommt. Diese sprengt das elastische Gewebe und man sieht durch die gedehnten Hautstellen der Epidermis das blutgefäßreiche Rete Malpighi blaurot schimmern. Die Striae treten vorwiegend am Bauch auf, auch an den Brüsten, Oberschenkeln und am Gesäß sind sie nachzuweisen.

Die Veränderungen der Nebenniere finden ihren Ausdruck in den Pigmentanomalien. Diese vermehrte Pigmentation tritt am Warzenhof, in der Mittellinie des Abdomens und an den äußeren Genitalien am deutlichsten auf. Bereits bestehende Pigmentationen färben sich unter Umständen dunkler und häufig kann man schmutzig-braune Flecken bis zur Ausbildung eines Chloasma gravidarum des Ge-

sichtes sehen.

Einen starken Umbau erfährt auch das Ovar. Nach der Befruchtung eines Eies hört die weitere Eireifung auf, so daß es zur Graviditätsamenorrhoe kommt. Aber auch bei körperlichen Überanstrengungen, bei Klimawechsel, psychischen Erregungen und auch bei fast allen Infektionskrankheiten kann es zu einer Amenorrhoe kommen. Auf der anderen Seite schließt das Bestehenbleiben der Periodenblutungen eine Schwangerschaft nicht aus. Aus der geänderten Gesamtwirkung der innersekretorischen Drüsen resultiert auch eine gewisse Alteration des Zentralnervensystems, die sich in Depressionen, Stimmungsänderungen und gesteigerter Reizbarkeit äußert. Ferner treten abnorme Geruchs- und Geschmacksempfindungen oder eine sogenannte Geruchshalluzination auf. Weitere frühzeitige Schwangerschaftszeichen sind leichte Ermüdbarkeit, Schlaflosigkeit, rascher Wechsel des Gesichtsausdruckes und der -farbe, häufiger Drang zu Darm- und Blasenentleerungen, Wadenkrämpfe, Neuralgien, vermehrter Speichelfluß und häufiges Übelsein mit Erbrechen.

Gewisse Veränderungen in den Brüsten bilden sich in den ersten Schwangerschaftsmonaten aus. Sie bestehen in einer Anschwellung und vermehrten Tätigkeit des Drüsenkörpers. Derselbe wird hart und entleert Kolostrum. Diese Prüfung ist recht unzuverlässig, jedoch nicht so sehr die subjektiven Zeichen, wie Größerwerden, Spannen und Ziehen in den Brüsten.

Das Größerwerden des Leibes kann auch mit Fettansatz oder mit wachsenden Bauchtumoren zusammenhängen. Auch die im 4. - 5. Schwangerschaftsmonat erstmalig auftretenden Kindsbewegungen können

anfangs mit verstärkter Darmperistaltik verwechselt werden.

2. Wahrscheinliche Schwangerschaftszeichen.

Mit der Eieinbettung im Uteruscavum beginnen am Uterus selbst und in seiner Umgebung Veränderungen, die eine Anpassung an die jetzt auftretenden Aufgaben der Ernährung und des Wachstums des Eies darstellen. Es tritt zunächst eine starke Hyperämie auf, die durch eine ununterbrochene starke Gefäßdilatation verstärkt wird. Hinzu kommt eine venöse Stauung infolge Uteruswachstums und des durch Druck behinderten Rückflusses. Dadurch kommt es frühzeitig zu einer "Auflockerung und saftigen Durchtränkung" des ganzen Genitales. Bald ändern sich Farbe und Konsistenz, die sich in vier Scheidenzeichen einer Schwangerschaft äußern:

Die Lividität des Introitus vaginae zeigt sich oft am Harnröhrenwulst am stärksten ausgeprägt. Das nächste Zeichen ist eine Lividität des Scheidenrohres. In der Schwangerschaft ist die ganze Scheide von einem engen Venengeflecht durchsetzt. An der Portio sind diese Farbveränderungen noch deutlicher zu sehen. In diese Gruppe gehören noch die samtartig aufgerauhte Oberfläche und die Dehnbarkeit der Scheide.

Die wichtigsten Veränderungen, die eine Schwangerschaft erzeugt, sind am Uterus nachzuweisen. Die Vergrößerung des Uterus ist bereits zu Beginn des zweiten Schwangerschaftsmonats nachzuweisen. Sie ist individuell sehr verschieden, wobei auch eine Rolle spielt, ob es sich um eine Erst- oder Mehrgebärende handelt. Die Größenzu-

nahme erfolgt nicht gleichmäßig, sondern das spaltförmige, flach aneinander liegende Cavum uteri erweitert sich zunächst in einen kugelförmigen Hohlraum. Diese Dickenvermehrung wurde nach EUFINGER (1) erstmals im Jahre 1892 beschrieben und nach seinem Autor als DICKINSON'SCHES ZEICHEN benannt.

Bereits im Jahre 1836 schreibt OSIANDER (2), daß er bei der Untersuchung einer schwangeren Frau eine deutliche Pulsation im Grunde der Vagina und an der rechten Vorderwand des Uterus tastet. Diese Feststellung beruht nach dem Autor auf der Größenzunahme der Arteria vaginalis, eines Astes der Arteria uterina.

Anfang des 19. Jahrhunderts war man der Meinung, daß es ein gutes und sicheres Zeichen einer Schwangerschaft ist, wenn der Muttermund, der im nichtschwangeren Zustand bei der Mehrgebärenden eine Querspalte bildet, zu Beginn einer Schwangerschaft rund bis sogar zirkelrund wird. OSIANDER (3) lehnte diese Ansicht ab. Nach seiner Meinung bildet der Muttermund in den ersten Wochen einer Schwangerschaft eine feinere oder gröbere Querspalte.

Bei der bimanuellen Untersuchung können die in das vordere Scheidengewölbe eingeführten Finger dem Foeten einen zarten Stoß geben. Man fühlt, wie der angestoßene Körper erst wegschwimmt, um dann wieder an den untersuchenden Finger anzustoßen. Dieses Phänomen bezeichnet PSCHYREMBEL (4)

1) Eufinger (63) S.762

2) Osiander (162) S.106 f

3) Osiander (162) S.94

4) Pschyrembel (177) S.11 f

nach seinem Autor als Pinard'sches Zeichen. Es wurde 1898 erstmals beschrieben.

Am Ende des dritten Schwangerschaftsmonats ergibt die Untersuchung des seitlichen Scheidengewölbes einen festen Widerstand. Dieses im Jahre 1894 von EUFINGER (1) beschriebene NOBLE'SCHE ZEICHEN ist dadurch bedingt, daß der Uterus von der Birnen- in die Kugelform übergeht.

Die Schwangerschaft bewirkt eine besonders starke Auflockerung in der Gegend des inneren Muttermundes. Die starke Zusammendrückbarkeit in diesem Bereiche beschrieb ALFRED HEGAR (1830-1914, Gynäkologe in Freiburg) erstmals im Jahre 1895 als 1. Hegar'sches Zeichen (2). Ferner veröffentlichte er im gleichen Jahr das 2. Hegar'sche Zeichen, womit er eine vermehrte Faltbarkeit der Uterusvorderwand angab (2). Sein Schüler SELLHEIM (3,4) hat diese Zeichen durch anatomische Untersuchungen fundiert und methodisch weiterentwickelt. Er fand, daß schon allein die hochgradige Kompressibilität der Scheiden- und der Bauchdecken ohne Uterusbefund als frühzeitiges Zeichen einer Schwangerschaft gedeutet werden könne. Die absolute Kompressibilität und spielende Entfaltbarkeit der Uterusvorderwand beruhe nach SELLHEIM (3) auf einer außerordentlichen Steigerung der aktiven und passiven Hin- und Herbeweglichkeit der sich gewaltig progressiv entwickelnden Uterusmuskulatur.

Diese von Hegar und Sellheim geschaffenen Unter-

1) Eufinger (63) S.764

2) Hegar (93) S.565 ff

3) Sellheim (205) S.2488

4) Sellheim (206) S.454

suchungsmethoden sind noch bis heute die sicherste Grundlage für die klinische Diagnostik einer Frühschwangerschaft geblieben.

In den ersten Monaten einer Schwangerschaft findet man nach LUDWIG PISKACEK (1854-1932, Gynäkologe in Wien) in einer Tubenecke oder an der Uterusvorderwand häufig eine ausladende, weiche Partie, die der Insertionsstelle des Eies entspricht und die 1900 als PISKACEK'SCHE AUSLADUNG publiziert wurde.(1)

JOHNSON (2) beschrieb 1904 ein weiteres Schwangerschaftszeichen. Von der 4. Schwangerschaftswoche an fühlte er bei der bimanuellen Untersuchung ein rhythmisches Erschlaffen und Hartwerden der Portio, das von einem Farbwechsel derselben begleitet sein soll. Die Farbe wechselt zwischen der normalen rötlichen Farbe der Portio bei einer Nichtschwangeren und der lividen Verfärbung bei einer Schwangeren.

GAUB (3) fand bei schwangeren Frauen in den ersten Monaten, daß das Collum uteri gegenüber dem Corpus uteri eine abnorme Beweglichkeit zeigt, so daß man die Portio vaginalis nach allen Seiten gegen das Corpus uteri verschieben kann, ohne daß das Corpus uteri diese Bewegungen mitmacht. Dieses Zeichen wurde 1905 als GAUB'SCHE WACKELPORTIO beschrieben. Die Auflockerung des Collum uteri in der Schwangerschaft bleibt nach GAUB (4) gegenüber dem Corpus uteri nicht unwesentlich zurück. Die zwischen dem durch das Ei entfalteten Corpus

1) Piskacek (174) S.784

2) Johnson (108) S.641

3) Gauß (80) S.875

4) Gauß (80) S.881

uteri und der kompakteren Cervix uteri gelegenen muskelschwachen und weichen Partie des Isthmus wird dadurch zur schwächsten Stelle des zuvor zwar schon etwas biegsamen, aber doch relativ steifen, von Corpus und Cervix uteri gebildeten Winkels. Nach HOLZAPFEL (1) läßt sich der schwangere Uterus nicht mehr wie "ein nasser Kirsch kern" zwischen den Fingern bei der bimanuellen Untersuchung herausschnellen. Dieses Zeichen veröffentlichte Holzapfel im Jahre 1921.

Als ein besonderes Phänomen beschrieb FELLNER (2) 1925 den Konsistenzwechsel des Uterus in der Schwangerschaft. Er ist schon frühzeitig, manchmal sogar kurz vor der fälligen Periode, nachzuweisen.

Das 1. LÖNNE'SCHE ZEICHEN (3) zeigt eine deutliche Fluktuation am Sitz der prall-elastischen Eibläse. Im Jahre 1939 beschrieb der gleiche Autor das 2. LÖNNE'SCHE ZEICHEN (4). Katheterisiert man eine schwangere Frau, so gelangt man bald auf einen deutlichen Widerstand, der durch den an die Blase genäherten, verdickten und vergrößerten Uterus gebildet wird. Der Weg von der äußeren Harnröhrenöffnung bis zu diesem Widerstand ist bei der Schwangeren deutlich kürzer als bei der Nichtschwangeren. PSCHYREMBEL (5) gibt in seinem Lehrbuch aus dem Jahre 1953 ein sogenanntes STOCK-TUCH-ZEICHEN an. Nimmt man die Portio vaginalis zwischen die beiden untersuchenden

1) Holzapfel (104) S.917 f

2) Fellner (68) S.869 f

3) Lönne (139) S.2407

4) Lönne (140) S.2276

5) Pschyrembel (177) S.11

Finger und übt von beiden Seiten einen Druck aus, so tastet man um einen derben Kern ein weiches, dickes Gewebsrohr, das sich am ehesten mit einem Stock vergleichen läßt, der von einem weichen Tuch umwickelt worden ist.

Das letzte wahrscheinliche Schwangerschaftszeichen wurde ebenfalls von PSCHYREMBEL (1) beschrieben und betrifft den ganzen Uterus. Das sogenannte VERSCHIEBEZEICHEN beruht auf der Auflockerung und Weiterstellung des Verankerungssystems des Uterus in der Schwangerschaft, so daß man ihn nach allen Richtungen viel leichter bewegen kann als bei einer Nichtschwangeren.

3. Sichere Schwangerschaftszeichen.

Die sicheren Zeichen einer Schwangerschaft sind unmittelbar durch die Frucht bedingt und im allgemeinen frühestens vom 4. Lunarmonat an feststellbar.

Das erste Zeichen ist die Erkennung eines Kindsteiles bei der bimanuellen Palpation durch die Bauchdecken und auch durch das vordere Scheidengewölbe. Auf diese Weise läßt sich das Ballotement, d.h. das durch Anstoßen des Fingers am Uterus erfolgende Ausweichen und wieder Zurückschnellen des Foeten zur Ausgangsstelle, etwa vom 4. Schwangerschaftsmonat an nachweisen.

Die Fruchtbewegungen werden teils subjektiv von der Schwangeren wahrgenommen, wobei leicht Täuschungen möglich sind. Sie können mit verstärkter Darmperistaltik verwechselt werden. Der untersuchende Arzt jedoch kann die Fruchtbewegungen sehend oder tastend wahrnehmen.

1) Pschyrembel (177) S.12

Ein weiteres sicheres Schwangerschaftszeichen ist die Auskultation der kindlichen Herztöne. Nach FASBENDER (1) beschrieb Jean Alexandre Lejumeau de Kergaradec im Jahre 1821, daß er die kindlichen Herztöne mit einer Frequenz von 143 - 148 in der Minute gehört habe bei einem mütterlichen Puls von 70 Schlägen in der Minute. BICKENBACH (2) gibt an, daß wohl bereits im 17. Jahrhundert Ärzte und Hebammen die kindlichen Herztöne gehört hätten, ebenso wie im Jahre 1818 Major. Die kindlichen Herztöne werden als sehr frequente, regelmäßige Doppeltöne - im Mittel 140/Minute -, die mit dem mütterlichen Puls nicht synchron sind, wahrgenommen. Häufig wird, durch Strömungsbehinderung in der Nabelschnur hervorgerufen, ein der kindlichen Herzaktion synchrones schabendes Geräusch hörbar, dessen Vorhandensein ebenso eindeutig wie der Nachweis der kindlichen Herztöne selbst für das Vorhandensein einer lebenden Frucht spricht. Nach SARWAY (3,4) können die kindlichen Herztöne oft schon ab der 12. - 13. Schwangerschaftswoche, sicher aber erst ab der 18. - 20. Woche gehört werden.

Auch mittels Röntgenstrahlen läßt sich eine Schwangerschaft durch den Nachweis von kindlichen Skeletteilen nachweisen. Nach EYMER (5) konnte Levy-Dorn 1897 den kindlichen Schädel auf einer Rönt-

1) Fasbender (67) S.427 ff

2) Bickenbach (28) S.196

3) Sarway (194) S.1160

4) Sarway (193) S.1572 f

5) Eymer (64) S.1359

genaufnahme sehen. BOUCHACOURT (1) fand an gleichen Aufnahmen kein großes klinisches Interesse. Annähernd gute Bilder sah er nur bei sehr schlanken Frauen, bei denen man die kindlichen Teile durch die Bauchdecken bereits tasten konnte.

ALBERS-SCHÖNBERG (2) gab für die schlechten Bilder im Jahre 1904 einmal dem geringen Kalkgehalt in den kindlichen Knochen die Schuld, zum anderen der Dicke der Bauchdecken der Mutter, ferner der Dicke der Gebärmutterwand und deren Inhalt, dem Fruchtwasser. Die von ALBERS-SCHÖNBERG (3) eingeführte Kompressionsblende zeigte wesentlich günstigere Resultate. Mit dieser Methode konnte man Gemini diagnostizieren. Sie war aber zur Lagebestimmung des Kindes unter Berücksichtigung der Beckenverhältnisse nicht geeignet.

Im Jahre 1912 war EYMER (4) nach technischer Verbesserung des Röntgenverfahrens bereits in der Lage, Teile der Frucht vom 4. Schwangerschaftsmonat an festzuhalten, so daß er die Röntgen-Aufnahme zu den sicheren Schwangerschaftszeichen zählte.

Im Laufe der Jahre wurden die Röntgenaufnahmen technisch besser. Trotzdem konnten nach BOLTE (5) bei adipösen Bauchdecken oder apparativen Mängeln selbst gegen Ende der Schwangerschaft Schwierigkeiten auftreten. Da der Nachweis des kindlichen Skelettsystems keine Aussage über das Leben des Kindes zuläßt, ferner die als

1) Bouchacourt (37) S.674

2) Albers-Schönberg (5) S.1514

3) Albers-Schönberg (5) S.1515

4) Eymer (64) S.1365

5) Bolte (35) S.106 ff

Hinweis auf intrauterin abgestorbene Feten angegebenen charakteristischen Veränderungen auch bei lebenden Kindern vorkommen können, sollte zur Objektivierung des fetalen Lebens dieses Verfahren nicht berücksichtigt werden.

Im Jahre 1906 konnte CREMER (1) erstmals kindliche Herzaktionspotentiale bei schwangeren Frauen registrieren. Durch die Einführung der elektronischen Verstärkertechnik ist diese Methode für den objektiven Nachweis des kindlichen Lebens besonders gut geeignet.

Nach LEIDENBERGER (2) können Ultraschallwellen nicht nur zur sicheren Schwangerschaftsdiagnose, sondern auch zur Differentialdiagnose eines Abortes, der Zwillingschwangerschaft oder einer Blasenmole herangezogen werden. Bei einzelnen Bildverfahren gelingt der Nachweis einer Schwangerschaft bereits ab der 6. - 7. Woche, bei anderen erst ab der 14. Woche. Die Anwendung dieses Verfahrens setzt jedoch große Erfahrung voraus.

DÖRDELMANN (3) konnte Ende 1968 mit Hilfe des Ultraschall-B-Schnittverfahrens - das Gerät wird bei der Firma Siemens gebaut - differentialdiagnostisch zwischen dem Rezidiv einer möglicherweise malignen Chorionepithelwucherung und einer Frühschwangerschaft in der 15. Woche p.c. entscheiden. Den Nachweis des Feten konnte Dördelmann durch einwandfrei intrauterin liegende Echos kindlicher Skeletteile führen, deren aktive Lageveränderungen die Vitalität des Feten bewiesen.

1) Cremer (44) S. 815

2) Leidenberger (131) S. 856 f

3) Dördelmann (56) S. 55 ff

In den seltenen Fällen, bei denen in der zweiten Hälfte einer Schwangerschaft weder kindliche Herztöne noch Kindsbewegungen nachgewiesen werden können, ist nach BOLTE (1) durch die Ableitung des fetalen Elektrokardiogramms eine objektive Aussagemöglichkeit gegeben. Die ohne Belastung für die Schwangere durchzuführende abdominale Ableitung führt zwischen dem 5. und 10. Lunarmonat in 97,5 % der Fälle zu richtigen Ergebnissen. Bereits während des 2. bis 4. Schwangerschaftsmonats läßt sich der Nachweis des fetalen Lebens mit der intrauterinen oder vagino-abdominalen Ableittechnik führen.

Die Anzahl der Methoden, mittels chemischer, chemisch-physikalischer oder biologischer Reaktionen eine Schwangerschaft festzustellen, ist sehr groß. Wenn auch unter diesen Methoden einige sind, die mit nahezu absoluter Sicherheit das Vorhandensein einer Gravidität diagnostizieren können, so muß doch darauf hingewiesen werden, daß diese Reaktionen die gynäkologisch-klinischen Untersuchungsmethoden niemals verdrängen können und sollen. Sie sind lediglich als Notbehelf für die Fälle gedacht, bei denen der Arzt ohne sie nicht zu einer sicheren Diagnose gelangen kann. Je erfahrener und geübter ein Arzt ist, umso mehr verläßt er sich auf die klinischen Untersuchungsmethoden und umso weniger ist er auf die nun folgenden außerklinischen Untersuchungsmethoden angewiesen.

1) Bolte (35) S.107 ff

DER AUßERKLINISCHE SCHWANGERSCHAFTSNACHWEIS
(AUF NATURWISSENSCHAFTLICHER GRUNDLAGE)

Sieht man von den Versuchen, die schon vor 3000 Jahren und im Mittelalter unternommen wurden, um eine Gravidität aus den Ausscheidungen, insbesondere aus dem Urin, zu diagnostizieren, ab, so werden erst um die Wende zum 20. Jahrhundert ausserklinische biologische Schwangerschaftsreaktionen entwickelt.

Die verschiedenen Methoden zur Erkennung einer Schwangerschaft sind in folgende Gruppen einzuteilen:

1. chemisch-physikalische Reaktionen,
2. Stoffwechsel-Reaktionen,
3. Ferment-Reaktionen,
4. Hormon-Reaktion unter Zuhilfenahme von Versuchstieren,
5. Hormon-Reaktionen ohne Tiere,
6. Immunologische Reaktionen.

Diese Einteilung kann nur eine ganz grobe Gliederung der Methoden, die so zahlreich angegeben wurden, ermöglichen.

1. Chemisch-physikalische Reaktionen.

Die Antitrypsin-Reaktion beruht auf einer Vermehrung des antitryptischen Ferments im Schwangersenserum, mit anderen Worten, diese Reaktion läßt eine Bestimmung der Stärke der proteolytischen Hemmungskraft des Blutserums auf eine bestimmte Caseinmenge zu.

Nach Arbeiten von HALBAN und LANDSTEINER (1) aus

1) Halban und Landsteiner (90) S. 473 ff

dem Jahre 1902 ist diese Reaktion zur Schwangerschaftsdiagnostik geeignet, jedoch erst in der zweiten Hälfte.

Unter zahlreichen Methoden zur Bestimmung des Antitrypsingehaltes im Blutserum wird von ADACHI (1) die Fuld-Groß'sche Kaseinmethode genannt und 1915 beschrieben. Weitere Nachuntersucher wie ROSENTHAL (2), von der HEIDE und KRÖSING (3) und FRANZ (4) bezeichneten diese Reaktion in den Jahren 1910 - 1915 als nicht spezifisch für eine Schwangerschaft, da es bei sehr vielen Krankheitsbildern zu einer Erhöhung des Eiweißgehaltes kommt.

BAUER und LEHNDORFF (5) beschrieben 1909 das Verhalten des Serums Schwangerer zur Cobragift-Pferdeblut-Hämolyse. Sie glaubten an eine gesetzmäßige Vermehrung der lösungsfördernden Stoffe im Schwangerenserum - wahrscheinlich lipoider Natur -, da sich im Blut von Gebärenden konstant eine erhöhte Fähigkeit der Cobragift-Aktivierung zeigt. Im 2. - 6. Schwangerschaftsmonat ist diese Aktivität jedoch nicht erkennbar, sodaß diese Reaktion zur Erkennung einer jungen Schwangerschaft nicht zu verwerten ist. Die Ursache der Reaktion beschreibt HEYNEMANN (1) im Jahre 1910 in einem vermehrten Gehalt des Serums einer Schwangeren an Lipoidstoffen. Er hält nach seinen Nachuntersuchungen ebenfalls wie im Jah-

1) Adachi (4) S. 516 und 524

2) Rosenthal (188) S. 517 f

3) von der Heide und Krösing (95) S. 129 f

4) Franz (75) S. 607

5) Bauer und Lehndorff (21) S. 88

6) Heynemann (98) S. 239 ff

re 1912 v. GRAFF und v. ZUBRZYCKY (1) diese Reaktion für nicht brauchbar. RÖMER (2) dagegen hat die Vermehrung der Lipoide in der Schwangerschaft 1912 für eine typische Erscheinung während einer Schwangerschaft erklärt. Die Zunahme der Blutfette tritt nach seiner Meinung jedoch erst vom 3. Schwangerschaftsmonat an auf, nimmt dann aber stetig zu. Diese Lipoid-Reaktion wendete der Verfasser nur in Ausnahmefällen an. Die Meiostagmin-Reaktion, die von ASCOLI (3,4) 1910 ursprünglich zur Carcinomerkennung angegeben wurde, beruht auf der Veränderung der Oberflächenspannung des Schwangerenserums nach Zusatz eines spezifischen Antigens. Diese Probe hat sich als nichtspezifisch für die Schwangerschaft erwiesen. Aufgrund der Tatsache, daß alle für Carcinom spezifischen Reaktionen auch bei der Schwangerschaft stets positive Ergebnisse zeigen sollen, hat v. ZUBRZYCKY (5) die Meiostagmin-Reaktion für eine verwertbare Schwangerschaftsprobe erst in den späteren Monaten gehalten.

WEICHARDT (6) wies 1908 auf eine Antigen-Antikörper-Reaktion in vitro hin, die mittels eines Diffusiometers sichtbar gemacht werden kann. Im folgenden Jahr verbesserte er die technische Ausführung. Diese Versuchsanordnung - genannt Epiphanin-Reaktion - ermöglichte es, sowohl Anti-

1) v. Graff und v. Zubrzycky (84) S.577

2) Römer (185) S.360

3) Ascoli (17) S.62

4) Ascoli (18) S.404 f

5) v. Zubrzycky (246) S.160

6) Weichardt (222) S.1662

gene als auch Antikörper nicht nur zu erkennen, sondern sie sogar quantitativ zu bestimmen. Es handelt sich dabei um Änderungen von der Diffusion oder der Oberflächenspannung, die bei der Antigen-Antikörper-Reaktion zutage tritt. In einer weiteren Arbeit erklärt WEICHARDT (1) die Epiphanin-Reaktion zur Schwangerschaftsreaktion.

Bei der Untersuchung der Agglutinationsverhältnisse der Erythrocyten stellte FAHRAEUS (2) 1918 zufällig fest, daß in der Schwangerschaft und bei vielen pathologischen Zuständen die Stabilität der Erythrocyten bedeutend heruntergesetzt ist. Diese erhöhte Senkungsgeschwindigkeit wird als Ausdruck einer Abwehrreaktion gedeutet. Eine einfache Methode, die Stabilität der Blutkörperchensuspension nach der Sedimentierungsgeschwindigkeit zu schätzen, wird von Fahraeus als neues Schwangerschaftszeichen mit gutem Erfolg beschrieben. Ähnliche Ergebnisse erzielte LINZENMEIER (3). Er beschrieb 1920 die Senkungsbeschleunigung als ein konstantes Zeichen der Schwangerschaft, jedoch erst vom 4. Monat an. Dieses Zeichen ist jedoch nach KEHRER (4) keine spezifische Reaktion, da sie auch bei allen Veränderungen, die mit Fieber oder Entzündungen einhergehen, auftritt. Im Jahre 1921 sprach LINZENMEIER (5) - wohl nach weiteren Untersuchungen - diesem Zeichen jegliche Qualität ab.

1) Weichardt (223) S.2

2) Fahraeus (65) S.371 ff

3) Linzenmeier (137) S.817 f

4) Kehrner (117) S.477

5) Linzenmeier (138) S.350

Bei experimentellen Studien über die Blutgerinnung stellte DIENST (1) im Jahre 1912 fest, daß Antithrombin bei der Schwangerschaft vermehrt ist. 1918 gab DIENST (2) nach weiteren Untersuchungen eine Schwangerschaftsreaktion an, die auf dem quantitativen Nachweis des vermehrten Antithrombingehaltes im Serum Schwangerer beruht. Da diese Biuretprobe mit Natronlauge und Kupfersulfat wegen der Beurteilung der Farbtonnuancen ungenau ist, veröffentlichte DIENST (3) 1926 die Bestimmung des Antithrombins mit Ninhydrin. VOGEL (4) bekam 1926 bei Untersuchungen der Dienst-schen Reaktion ganz andere Ergebnisse als der Verfasser und lehnte diese Probe zur Diagnostik einer Schwangerschaft ab.

Die von VOGEL (5) im Jahre 1926 angegebene Ninhydrinprobe beruht auf der verschiedenartigen Ausflockung, die das Eiweiß des Serums von Schwangeren und Nichtschwangeren zeigt. Der Verfasser gibt eine 97,8 %ige Sicherheit dieser Probe an.

Die Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite geben SIEDENTOPF und EIBNER (6) 1930 als Schwangerschaftsalkalose zur Schwangerschaftsdiagnostik an. Diese Verschiebung setzt mit Beginn der Schwangerschaft ein und nimmt mit deren Fortschritt entsprechend ständig zu.

1) Dienst (50) S. 158

2) Dienst (51) S. 677

3) Dienst (52) S. 254

4) Vogel (215) S. 518 ff

5) Vogel (216) S. 1554 ff

6) Siedentopf und Eißner (207) S. 20

Auf einer ähnlichen Verschiebung des Schwangerenserums beruht die von MANOILOFF in mehreren Arbeiten (1,2,3) in den Jahren 1930 - 1932 beschriebene einfache Serumreaktion zur Erkennung einer Schwangerschaft. Der Verfasser nahm an, daß im Serum Schwangerer verschieden hohe Mengen einer Alkaleszenz zu finden sind, so daß bei der als Nilblau-Reaktion bezeichneten Probe das Nilblau bei Anwesenheit von geringen Mengen einer Base in eine Rosa- bis Himbeerfärbung übergeht, während bei Zugabe von Schwangerenserum das Gemisch entfärbt wird und gelblich bis rosagelblich erscheint. Nachuntersuchungen von RODECURT und FERNAKOFF (4) aus dem Jahre 1930 ergaben, daß diese Reaktion zur Schwangerschaftsdiagnostik ungeeignet ist.

Das Bluttropfbild (Guttadiaphot) glaubte KÜRZEL (5) 1931 zur Erkennung einer Frühschwangerschaft zu verwenden. Eine spezifische Reaktion konnte auch damit nicht gewonnen werden, da zu viele andere Allgemeinerkrankungen das Tropfbild nach der positiven Seite verändern. Der Verfasser glaubte jedoch, daß bei negativem Ausfall des Versuches sicher keine Schwangerschaft bestehe.

Da fetale Zellen unter einer Erstickungsatmung stehen, kommt es nach MICHAELIS (6) bei der Schwangeren im Venenblut zu einem höheren molekularen

1) Manoiloff (148) S.139

2) Manoiloff (149) S.475

3) Manoiloff (150) S.646 f

4) Rodecurt und Fernakoff (184) S.2831

5) Kürzel (127) S.76

6) Michaelis (153) S.2866

O₂-Wert. Der Verfasser beschrieb 1934 die ersten Ergebnisse, die mit dem Sehrts'schen Kolorimeter abzulesen waren. Mit 90 %iger Sicherheit könne der Nachweis einer bestehenden oder nicht bestehenden Schwangerschaft erbracht werden.

Bei der 1950 publizierte Jodprobe nach SCHLÖR (1) kommt es bei Zusatz von Jodtinktur zum Harn von einem spezifischen Gewicht von 1010 - 1015 bei der Schwangeren zu einem Farbumschlag von gelb zu rosa bis himbeerfarben. Bei der Nichtschwangeren bleibt der Urin strohgelb. SEIDLER (2) konnte 1959 die Ergebnisse von Schlör ebenfalls wie auch SOMMER (3), der zum Färben 5 %ige Lugol'sche Lösung nahm, bestätigen.

KEßLER (4) lehnt diese Untersuchungsmethode jedoch ab, da sie 1959 nach 392 Versuchen eine Fehlerquote von 30,1 % erhielt.

2. Stoffwechsel-Reaktionen

Es ist seit langer Zeit bekannt, daß der Kohlehydratstoffwechsel in der Schwangerschaft eine Veränderung erfährt. Daß es eine spontane physiologische Glykosurie bei Schwangeren, die vorher nie Zucker ausgeschieden haben, gibt, hat nach NOWAK, PORGES und STRISOWER (1) im Jahre 1856 BLOT erstmals beschrieben.

In seinen Arbeiten über den Einfluß des Zuckers auf den Stoffwechsel stellte bereits 1899 PAYER (6)

1) Schlör (197) S.1012 ff

2) Seidler (202) S.35

3) Sommer (209) S.600

4) Keßler (120) S.30

5) Nowak, Porges und Strisower (157) S.412

6) Payer (167) S.573 ff

fest, daß bei einem großen Teil - bei 75 % - von Schwangeren eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker nachzuweisen ist. Er stellte ferner fest, daß die Assimilationsfähigkeit für Traubenzucker im mütterlichen Organismus im umgekehrten Verhältnis zur Reife der Frucht steht, ferner daß bei Erstschwangeren es leichter ist, eine alimentäre Glykosurie zu erzeugen, als bei einer Mehrgebärenden.

NOWAK, PORGES und STRISOWER (1) nahmen 1913 als Ursache der Schwangerschaftsglykosurie in der Regel eine Überempfindlichkeit der Nieren gegenüber Blutzucker und keine nachweisliche Störung des Kohlehydratstoffwechsels an, während VEIT (2) im Jahre 1906 eher gewisse Veränderungen im Leberstoffwechsel sah.

FRANK und NOTHMANN (3) beschrieben 1920 die spontane und artifizielle Schwangerschaftsglykosurie als ein typisches Beispiel eines renalen Diabetes beim Menschen. Es tritt demnach Traubenzucker im Harn von Schwangeren auf, obwohl im Moment der Absonderung der Blutzucker normale oder sogar niedrige Werte aufweist, respektive beim Ansteigen sich innerhalb derjenigen Grenzen hält, die auch beim Gesunden unter den gleichen Umständen erreicht werden und niemals Anlaß zu einer Ausscheidung durch die Nieren geben. Die Zuckerausscheidung tritt bei der Schwangeren keineswegs in dem Augenblick auf, in dem der Blutzuckerspiegel sein Maximum erreicht, sondern sie ist

1) Nowak, Porges und Strisower (157) S.426

2) Veit (213) S.1437

3) Frank und Nothmann (71) S.1433

davon unabhängig. Die Verfasser haben diese Beobachtungen zu einer Diagnose der Frühschwangerschaft ausgebaut, die bereits 2 - 3 Wochen nach der erfolgten Konzeption zu einem positiven Ergebnis kommen soll.

NÜRNBERGER (1) bezeichnete 1921 die Ergebnisse von Frank und Nothmann als ein wertvolles Mittel zur Frühdiagnose der Schwangerschaft. In den Fällen, bei denen das Ei nicht mehr in lebender Verbindung mit der Wand des Fruchthalters steht, versagt jedoch diese Reaktion.

Als ein weiteres Zeichen der Veränderung im Zuckerstoffwechsel in der Schwangerschaft ist von KAMNITZER und JOSEF (2,3,4) in mehreren Arbeiten in den Jahren 1921 - 1922 die Phloridzin-Reaktion beschrieben und mit zur Schwangerschaftsfrühdiagnose verwendet worden. Bei Schwangeren ruft eine bestimmte Menge Phloridzin eine Glykoseurie hervor. Die Optimaldosis für diese Reaktion beträgt 0,002 g subcutan injiziertes Phloridzin. Innerhalb von 1/2 Stunden tritt bei der Schwangeren Zucker im Urin auf. BARACH (5) und DOWIG (6) bestätigten in den Jahren 1923 und 1924 diese Ergebnisse und geben eine 96 %ige Sicherheit an. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahr 1922 schreibt JOSEF (7), daß die erhöhte Durchlässigkeit der Nierenepithelien für den Zucker des Blutes in der Schwangerschaft nicht immer

1) Nürnberger (158) S.1126

2) Kamnitzer und Josef (113) S.397 f

3) Kamnitzer und Josef (112) S.460

4) Kamnitzer und Josef (111) S.322 f

5) Barach (19) S.1416

6) Dowig (59) S.1056

7) Josef (109) S.754

in Erscheinung tritt. Der vorhandene Reiz ist oft zu gering, sodaß ein zweiter, verstärkter Reiz durch Phloridzin die Reaktion positiv werden läßt. Nach BERNHARD ZONDEK (geb. 1891, Gynäkologe in Berlin) kann die Phloridzinprobe zur Diagnostik einer Schwangerschaft angewendet werden (1).

Daß man in der Schwangerschaft auch durch Injektion von Adrenalin eine Glykosurie hervorrufen kann, wurde von BRINITZER (2) 1922 erkannt und als Adrenalinglykosurie beschrieben. Injiziert man früh morgens 1,0 ml einer 1 % igen Adrenalinlösung, so steigt der Blutzucker sowohl bei einer Schwangeren als auch bei einer Nichtschwangeren etwa gleich hoch an. Trotzdem tritt nur bei der Schwangeren eine Glykosurie auf, die auch nach dem Autor auf die größere Durchlässigkeit der Nieren zurückzuführen ist.

ROUBITSCHKE (3) hat die eben geschilderte Methode mit seiner 1922 veröffentlichten Traubenzucker-Suprarenin-Probe modifiziert. Er injizierte 0,5 ml einer 0,1 % igen Suprarenin-Lösung subcutan, nachdem er etwa 20 Minuten vorher 10g Dextrose verabreichen ließ, und erhielt gleiche Ergebnisse.

SEITZ und JESS (4) stellten 1922 fest, daß es bei der Hälfte aller Schwangeren zwischen dem 2. und 8. Monat zu einer Glykosurie kommt, ohne daß der Blutzucker den zur damaligen Zeit als obere

1) Zondek (238) S.852 f

2) Brinitzer (40) Auszug

3) Roubitschek (189) S.220

4) Seitz und Jess (203) S.7

physiologische Grenze geltenden Wert von 0,19 % übersteigt.

GOTTSCHALK und STRECKER (1) nahmen statt Traubenzucker Laevulose, da diese nach ihrer Meinung der Leberzelle um vieles eigener ist und somit schneller in den Stoffwechsel dieses Organs einbezogen wird. Dazu liegt noch der Nierenschwellenwert niedriger. Wenn die Reaktion positiv ausfällt, ist das Bestehen einer Schwangerschaft nach Gottschalk und Strecker wahrscheinlich. Ist sie aber negativ, spricht nichts gegen eine Schwangerschaft.

NOTHMANN (2) beschrieb 1913 eigene und anderer Autoren Ergebnisse und kommt zu einer 96 %igen Sicherheit der Methode nach Frank und Nothmann: nach der Nüchternbestimmung des Blutzuckers und Harnzuckers werden 100 g chemisch reiner Traubenzucker in 350 - 550 ml Tee verabreicht. In Abständen von 15 Minuten werden Harnuntersuchungen durchgeführt bis Zucker auftritt. Jetzt muß eine Blutzuckerbestimmung zwischen zwei zuckerhaltigen Harnportionen negativ ausfallen und die Reaktion kann als positiv bezeichnet werden.

MATHEWS (3) stellte 1906 fest, daß der Urin einer Schwangeren im Durchschnitt ein niedrigeres spezifisches Gewicht hat als der Urin einer Nichtschwangeren. Dagegen scheidet die Schwangere mehr Urin aus, die Stickstoffausscheidung wiederum ist geringer, da nach Ansicht des Autors eine gewisse Menge Stickstoff zur Ernährung des

1) Gottschalk und Strecker (82) S.2467

2) Nothmann (156) S.880

3) Mathews (152) S.1059 f

Fetus verwendet wird. Ähnliche Ergebnisse beschrieb HOFFSTRÖM (1) 1910. Er stellte fest, daß bedeutend mehr Stickstoff aufgenommen als ausgeschieden wird. Nach seiner Ansicht geht $\frac{1}{3}$ auf den Fetus über und $\frac{2}{3}$ verbleiben bei der Schwangeren. Die angegebene Untersuchungsmethode ist jedoch sehr kompliziert und kommt für die Schwangerschaftsdiagnostik nicht in Frage.

Ein weiteres Diagnostikum für die Schwangerschaft wurde 1934 von KAPELLER-ADLER (2) als Histidin-Bestimmung beschrieben. Bei Verwendung von Bromessigsäure kommt es im Urin bei Anwesenheit von Histidin zu einem rotvioletten Farbumschlag. Die vermehrte Histidinausscheidung in der Schwangerschaft tritt nach der Verfasserin bereits ab der 5. Schwangerschaftswoche auf. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 1936 gibt KAPELLER-ADLER (3) neue Untersuchungsmethoden für nitrithaltige und nitritfreie Urine an, um somit zu genaueren Ergebnissen zu kommen. PLOTZ (4) bestätigte 1941 die Ergebnisse von Kapeller-Adler durch eigene Untersuchungen.

Zur Behandlung verspäteter Menstruationen verwendeten BOOKRAJAN und TRUTER (5) Stigmonen-Bromid. Dabei ergab sich, daß dieses Cholinergicum einen angeblich zuverlässigen Schwangerschaftsnachweis liefern soll. Die Verfasser haben ihre Ergebnisse als Stigmonen-Bromid-Reaktion 1954 veröffentlicht.

1) Hoffström (101) S.366 ff

2) Kapeller-Adler (114) S.22

3) Kapeller-Adler (115) S.1728 f

4) Plotz (174) S.313

5) Bookrajan und Truter (36) S.45

3. Ferment-Reaktionen

Die ersten Angaben, daß es in der Schwangerschaft zu einem parenteralen Abbau des Eiweißes komme, stammen von SCHOLTEN und VEIT (1). Diese Forscher haben darauf hingewiesen, daß das Eindringen von fremdartigen Zellen für den mütterlichen Organismus nicht gleichgültig sein könne. So kommt es in der Schwangerschaft zum Eindringen von chorioektodermalen Zellen und deren Zerfallsprodukten in das mütterliche Blut. Der mütterliche Organismus sucht sich vor den Gefahren, die diese blutfremden Eiweißkörper für ihn involvieren können, durch entsprechende Maßnahmen zu schützen.

SCHOLTEN und VEIT (2) publizierten 1903 ihre Ergebnisse in der Synzytiolysin-Reaktion. Gibt man Zotten mit dem Blut Schwangerer zusammen, so kommt es zur Auflösung der Chorionepithelien im Zottensynzytium. Dieser Vorgang soll von dem Antikörper, den die Zotten aus den Erythrocyten bilden, ausgelöst werden. Der Antikörper erhielt von den Verfassern den Namen "Synzytiolysin". Er trägt diese Bezeichnung zu Recht, da er das Eiweiß der Zottenepithelien im mütterlichen Serum auflöst.

LIEPMANN (3) versuchte 1902 durch Injektionen von Placentazotten im Serum von Kaninchen die Bildung eines spezifischen Antikörpers hervorzurufen. Im gleichen Jahr schreibt LIEPMANN (4,5),

1) Scholten und Veit (201) S.210 ff

2) Scholten und Veit (201) S.226

3) Liepmann (134) S.911

4) Liepmann (136) S.80 f

5) Liepmann (135) S.384 ff

daß mit Hilfe des Antikörpers das Vorhandensein von Placentargewebe oder besser gesagt von Placentarbestandteilen im Blutkreislauf nachzuweisen ist.

Liepmann konnte mittels seiner Präzipitin-Reaktion zwar Placentarbestandteile feststellen, es gelang ihm aber ebenso wie den beiden vorher genannten Forschern nicht, die Erkenntnisse zu einer Diagnose der Frühschwangerschaft auszubauen.

Abderhalden gebührt das große Verdienst, durch seine Untersuchungen der Schutzfermenttheorie und der darauf basierenden Schwangerschaftsfrühdagnostik die Frage der biologischen Schwangerschaftsreaktionen erneut angefaßt und sie auch annähernd zum Ziel geführt zu haben.

Die Abderhalden'sche Reaktion wurde von EMIL ABDERHALDEN (1877-1950, Physiologe in Halle) erstmals 1912 veröffentlicht. Dringen Zellen des Chorions in den mütterlichen Organismus ein, so reagiert der Organismus durch Abgabe von Fermenten, die imstande sind, das blutfremde Material durch weitgehenden Abbau seiner Eigenart zu entkleiden. Der Verfasser nennt sie "Abwehrfermente" (1).

Zum Nachweis dieser Abwehrfermente gab ABDERHALDEN (1,2) zwei Methoden an:

1. Bei der optischen Methode wird ein aus Placenta hergestelltes Pepton von Schwangerenserum gespalten; es tritt also eine Änderung der Anfangsdrehung des polarisierten Lichtes ein. Beim Serum einer Nichtschwangeren spaltet das Pepton nicht, folglich tritt auch keine Änderung

1) Abderhalden (2) S.2161 ff

2) Abderhalden (1) S.1306

des polarisierten Lichtes auf.

2. das ungespaltene Eiweißmolekül ist infolge seiner Größe nicht in der Lage, durch eine tierische Membran zu diffundieren, jedoch gelingt dies seinen Spaltprodukten. Das Dialysierverfahren beruht nun darauf, Placentargewebe in eine Dialysierhülse zu bringen, die vorher auf ihre Undurchlässigkeit für gespaltene Eiweißkörper und auf ihre Durchlässigkeit für Peptone geprüft sein muß. Bringt man zu diesem Placentargewebe Schwangerenserum, so wird durch die Anwesenheit der Fermente das Eiweiß gespalten und das Pepton kann durch die Hülse diffundieren. Es gelangt außerhalb der Hülse in das Wasserglas und ist hier mit Ninhydrin leicht nachweisbar. Handelt es sich um den Urin einer Nichtschwangeren, so ist die blauviolette Farbe nachweisbar. Woher die Fermente kommen, konnte auch ABDERHALDEN (1) nicht genau sagen. Er kannte nur eine Art des Auftretens von proteolytischen Fermenten im Blut, nämlich die nach der parenteralen Zufuhr von blutfremden Stoffen.

ABDERHALDEN (1) erkannte richtig, daß seine Methoden kein spezifisches Schwangerschaftsdiagnostikum sind und betonte: "es ergibt sich aus den mitgeteilten Darlegungen ohne weiteres, daß es ganz ausgeschlossen ist, aufgrund meiner Reaktionen eine bestimmte Diagnose zu stellen. Es kann dies nicht scharf genug betont werden. Es ist nicht einmal möglich, eine Schwangerschaft zu diagnostizieren, vielmehr kann nur festgestellt werden, ob ein bestimmtes Serum mit Placenta zusammen reagiert oder nicht. Eine positive Reaktion tritt bei einer Schwangerschaft ein."

1) Abderhalden (3) S.270

Diese Methoden wurden trotzdem begeistert aufgenommen und viele Forscher haben versucht, die Abderhalden'sche Reaktion zu verbessern und sie in eine Schnellmethode für die Sprechstunde umzubauen.

So gaben LÜTTGE und MERTZ (1) im Jahre 1924 die Alkohol-Substrat-Methode an. Es war dabei den Verfassern gelungen, durch quantitatives Niederschlagen des Eiweißes durch Alkohol die durch Einwirkung vom Serum auf das Substrat entstandenen Spaltprodukte vollständig zu extrahieren und nachzuweisen. Nach weiteren Arbeiten veröffentlichten LÜTTGE und MERTZ (2) 1928 die Alkohol-Extrakt-Methode. Es handelt sich bei dieser Probe um organspezifische Extrakte ebenso wie bei den zwei weiteren Methoden der beiden Forscher, der Kochsalz-Extrakt-Reaktion und der Trübungsphänomene, die jedoch nicht weiter angewendet wurden. Lüttge und Mertz glaubten von den zuletzt genannten drei Methoden, daß sie so spezifisch seien, daß man diese Reaktionen nicht nur bei der Schwangerschaft, sondern auch bei Carcinomen, Tuberkulose, bei Geschlechtsbestimmungen oder auch bei Dysfunktionen von endokrinen Drüsen anwenden könne.

GOTTSCHALK (3) gibt 1913 einen Überblick über die Arbeiten von Abderhalden und würdigt seine Ergebnisse. Er hält diese Proben für gut geeignet, eine Schwangerschaft rechtzeitig festzustellen. ALZMANN (4) hält besonders das Dially-

1) Lüttge und Mertz (145) S.576

2) Lüttge und Mertz (146) S.1174

3) Gottschalk (83) S.1151

4) Alzmann (7) S.30 f

siervverfahren für wichtig und zuverlässig bei der Schwangerschaftsdiagnostik. Er vertritt aufgrund seiner Untersuchungen ebenfalls die Meinung, daß es sich nicht um ein spezifisches placentares Ferment handele, sondern um ein proteolytisches Ferment, dessen Entstehung auf den Übergang von fötalen Stoffwechselprodukten in den mütterlichen Kreislauf zurückzuführen ist.

KOTTMANN (1) stellte schon einige Jahre vorher - im Jahre 1917 - spezifische Metall-Eiweiß-Präparate her. Es gelang ihm, spezifische Eiweißkörper, wie sie in den verschiedenen Organen vorkommen, mit Metallen derart zu verbinden, daß beim Eiweißabbau auch die Metalle frei werden. Der Metallnachweis durch eine Farbreaktion mit Rhodan dient dann als Meßstab des erfolgten Eiweißabbaues. Für die Schwangerschaftsdiagnostik dienten Kottmann Eisenplazentapräparate. Sie werden als Diasorcyne bezeichnet.

Im gleichen Jahr schreibt KOTTMANN in einer anderen Arbeit (2), daß Schwangerschaftsfermente im Vergleich zu den übrigen normalen und besonders auch zu den pathologisch veränderten Organalbuminen eine deutliche relative Spezialität für die Placenta zeigten. Nach weiteren Untersuchungen jedoch sind nach KOTTMANN (3) die Sera von Schwangeren nicht nur mit der Plazenta spezifisch, sondern auch mehr oder weniger mit anderen Organeiweißkörpern.

1) Kottmann (123) S.625 f

2) Kottmann (124) S.943 f

3) Kottmann (122) S.1012 ff

In der Schwangerschaft stellten WERLE und EFFKEMANN (1) 1940 eine starke Erhöhung der Abbaufähigkeit des Blutes für Histamin fest, die im 7.-8. Monat ihren Höhepunkt erreicht. Diese Erhöhung der Abbaufähigkeit beruht nach den Verfassern auf einem vermehrten Auftreten von Histaminase im Blut der schwangeren Frau. Diese Vermehrung ist bereits 14 Tage nach Ausbleiben der Regel nachzuweisen, sodaß diese Methode zur Diagnose einer Frühschwangerschaft angewendet werden kann.

Nach vielen weiteren Untersuchungen bestätigten WERLE und EFFKEMANN (2,3) 1940 und 1942 ihre bisherigen Ergebnisse. Sie wiesen nach, daß vom 3. Schwangerschaftsmonat an die das Histamin zerstörende Wirkung bereits $3 \frac{1}{2}$ mal so hoch ist wie bei einer Nichtschwangeren.

Im Jahre 1941 beschrieben WERLE und EFFKEMANN (4) im Blut der Schwangeren ein oxytocinabbauendes Ferment, sodaß es nach ihrer Meinung während der Schwangerschaft zu keinen Kontraktionen bzw. Wehen kommen könne.

Erst WERLE und SEMM (5) konnten 1955 bekannt geben, daß dieses Ferment - Oxytocinase genannt - das Oxytocin inaktiviert. Die beiden Forscher entwickelten eine quantitative Aktivitätsbestimmung der Oxytocinase, sodaß man mit deren Hilfe nicht nur eine Schwangerschaft feststellen kann, sondern auch das Alter der Frucht. Die Verfasser

1) Werle und Effkemann (224) S.717 ff

2) Werle und Effkemann (225) S.84

3) Werle und Effkemann (227) S.448

4) Werle und Effkemann (226) S.289

5) Werle und Semm (228) S.106 f

geben an, daß vom 16. Tag nach erfolgter Konzeption an 80 % und gegen Ende des 2. Schwangerschaftsmonats 100 % Sicherheit bestehe.

4. Hormon-Reaktionen unter Zuhilfenahme von Versuchstieren.

Die Schwangerschaft ist durch die ansteigende hormonale Funktion von Gonadotropinen gekennzeichnet. Die Ernährung und Entwicklung der Frucht, das Wachstum des Uterus, die Vorbereitung des Geburtskanales auf die Geburt und der Brustdrüsen auf die Laktation sind Vorgänge, die zunächst durch die Ovarialhormone ausgelöst und dann bald durch die Hormone der Placenta weiterhin gesteuert werden.

Die ersten klinischen Beobachtungen erfolgten in dieser Richtung durch HALBAN (1). Sie führten ihn schon 1904 zu der Annahme, daß wesentliche Veränderungen bei der graviden Frau durch aktive Substanzen, die von der Placenta gebildet werden, verursacht sein müßten.

ASCHHEIM (Selmar, geb. 1878, Gynäkologe in Berlin) und ZONDEK (2,3,4) entdeckten 1927 im Harn von schwangeren Frauen eine gonadotrope Wirkung. Das von ihnen in der Schwangerschaft in vermehrtem Maße nachgewiesene Hormon hielten sie nicht für einen für die Schwangerschaft spezifischen Stoff, da sie ihn auch außerhalb einer Schwangerschaft nachweisen konnten. Charakteristisch für eine Schwangerschaft war für die beiden Forscher, daß sie dieses Hormon in so ver-

1) Halban (89) S.219

2) Aschheim und Zondek (14) S.1322

3) Zondek und Aschheim (241) S.1321

4) Aschheim und Zondek (16) S.8 f

mehrter Menge nachweisen konnten. Sie glaubten zunächst, daß dieses Hormon in der Hypophyse gebildet werde und nannten es Prolan. Erst nach weiteren Arbeiten hielten ASCHHEIM und ZONDEK (1) die Placenta nicht mehr für die Sammelstelle dieses Hormones, sondern auch für die Produktionsstätte. Im Jahre 1930 veröffentlichte PHILLIP (2,3,4,5) in mehreren Arbeiten seine Ansicht, daß das gonadotrope Hormon nur in der Placenta gebildet werde, da er es in der Hypophyse von schwangeren Frauen nicht nachweisen konnte. Er stellte dazu noch fest, daß bei hypophysektomierten Frauen das gonadotrope Hormon in gleicher Weise wie bei graviden Frauen mit intakter Hypophyse nachzuweisen ist.

In die Gruppe der Steroidhormone gehört neben den gonadotropen Hormonen des Hypophysen-Vorderlappens das im Serum und im Harn von Schwangeren reichlich vorkommende und für die Schwangerschaftsdiagnostik eine wichtige Rolle spielende CHORIONGONADOTROPIN oder auch HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN (HCG) genannt. Über die Bildungsstätte des HCG besteht immer noch keine Klarheit. In erster Linie kommt wohl der Zytotrophoblast in Frage. Es läßt sich jedoch noch nicht genau sagen, in welchen Zellen das Hormon gebildet wird. Die bisherige Annahme von PAUL (6), daß dafür die Langhann'schen Zellen in Frage kommen

1) Aschheim und Zondek (11) S.182

2) Phillip (171) S.1858

3) Phillip (172) S.218

4) Phillip (170) S.450 ff

5) Phillip (169) S.2391

6) Paul (166) S.2

ist in der letzten Zeit durch Arbeiten von BARGMANN (1) zweifelhaft geworden. Nach ZANDER (2) diskutiert man heute als Bildungsstätte des HCG auch die großen Trophoblastzellen der Basalplatte. Die Placenta ist die einzige Drüse, die die Bildung von Hormonen, die hypophysären Hormonen ähnlich sind, übernehmen kann. Aufgrund ihres histochemischen Verhaltens ist sie in der Lage, die für den Embryo wichtigen proteolytischen Fermente, HCG und Proteine, vor allem in der Frühschwangerschaft zu bilden. Man ist heute nach SALVATIERRA (3) der Meinung, daß das HCG in der Placenta nicht gespeichert, sondern schnell und kontinuierlich an den Blutkreislauf abgegeben wird. Der Bluthormonspiegel verändert sich recht schnell und die HCG-Ausscheidung durch die Nieren bleibt weitgehend konstant. Schwankungen in der Ausscheidung werden nur zum geringen Teil den Diureseveränderungen entsprechen. HCG kann bereits im frühen Stadium der Schwangerschaft nachgewiesen werden. HINGLAIS (4) beschreibt einen Fall nach Insemination, bei dem sogar schon 6 Tage nach der Nidation und 2 Tage vor der errechneten nächsten Periode HCG nachweisbar war. Der Anstieg von HCG erfolgt nach LEIF WIDE und CARL GEMZELL (5) zunächst allmählich bis wenige Tage nach der ersten ausgebliebenen Periode. Danach steigt die Ausscheidung steil an und erreicht zwischen dem 50. - 80. Tag nach Beginn der letz-

1) Bargmann (20) S.868 ff

2) Zander (237) S.33 ff

3) Salvatierra (192) S.626

4) Hinglais (100) S.2101

5) Wide und Gemzell (230) S.261 ff

ten Regel ihr Maximum. Es werden jetzt Werte um 160 000 I.E. HCG/l gemessen, der Durchschnittswert liegt um 100 000 I.E. HVG/l. Danach fällt die HCG-Ausscheidungskurve bis zur 20. Schwangerschaftswoche auf Werte um 25 000 I.E. HCG/l ab und bleibt bis zum Ende der Schwangerschaft etwa auf gleicher Höhe stehen. Die ausgeschiedenen HCG-Mengen können jedoch nach WIDE und GEMZELL (1) und nach neueren Arbeiten von ZANDER (2) von Fall zu Fall erheblich variieren. So geben LOHMEYER und BROSSWITZ (3) und BEDOYA und PLAZA (4) an, daß die ausgeschiedenen HCG-Mengen zum Zeitpunkt der höchsten Ausscheidung - also im 3. Monat - zwischen 25 000 und 130 000 I.E. HCG/l schwanken können. Diese Werte basieren allerdings auf den biologischen Schwangerschaftsreaktionen mit ihren erheblichen Ableseschwierigkeiten und sind somit umstritten. Die gleichen Verfasser engen, ebenso wie NORDMEYER (5), die HCG-Ausscheidung zum gleichen Zeitpunkt zwischen 25 000 und 50 000 I.E. HCG/l ein, wenn quantitative Messungen mit immunologischen Methoden durchgeführt werden. In der 18. Schwangerschaftswoche sinkt die HCG-Ausscheidung unter 25 000 I.E. HCG/l ab und erreicht von der 20. Woche ab Werte zwischen 6 000 - 7 000 I.E. HCG/l. HCG ist ein Hormon von Proteidnatur. GOT und BOURILLON (6) beschrieben 1960 ihre Untersu-

-
- 1) Wide und Gemzell (230) S.261 ff
 - 2) Zander (237) S.36
 - 3) Lohmeyer und Brosswitz (143) S.7 ff
 - 4) Bedoya und Plaza (24) S.510 f
 - 5) Nordmeyer (155) S.4
 - 6) Got und Bourillon (81) S.244

chungen an einem HCG-Präparat mit einem Reinheitsgrad von 12 000 I.E./mg und kamen zu folgenden neuen physikalischen Ergebnissen: "HCG zeigt ein Molekulargewicht von 30 000, einen p_H -Wert von 2,95 und eine Sedimentkonstante von 2,7." Nach PAUL (1) setzt sich HCG aus folgenden Bestandteilen zusammen: "es enthält die Aminosäuren Tyrosin, Histidin, Arginin und Tryptophan; außerdem 12 % Stickstoff, 1,96 % Schwefel und Zucker, 10,7 % Galaktose, 5,2 % Hexosamin und 2 % Hexose. HCG ist in Wasser löslich, in organischen Lösungsmitteln jedoch nicht, Bei Erhitzen oder Einwirkung von Säuren und Laugen erfolgt ein deutlicher Aktivitätsverlust. In getrocknetem Zustand ist HCG sehr beständig. Nur das intakte HCG-Molekül ist biologisch aktiv, da verschiedene Fermente seine biologische Aktivität zerstören können."

Die Informationen über die physiologische Bedeutung der placentaren HCG-Bildung sind nach ZANDER (2,3) noch äußerst spärlich. Die Ansicht, daß HCG die Funktion des Corpus luteum graviditatis solange aufrechterhalte, bis die Placenta im 3. Schwangerschaftsmonat die Bildung von Östrogen und Progesteron übernimmt, läßt sich nach ZANDER nicht mehr aufrechterhalten. Die echte physiologische Bedeutung des Corpus luteum graviditatis kann heute nur in den ersten Tagen oder Wochen einer Gravidität und in erster Linie in der Verhinderung der ersten menstruellen Blutung gesehen werden.

-
- 1) Paul (166) S.3
 - 2) Zander (237) S.36
 - 3) Zander (237) S.590

Der Trophoblast bzw. die Placenta sind ebenfalls nach ZANDER offensichtlich schon viel früher in der Lage, ihre Hormone selbst zu produzieren. Man neigt nach dem Verfasser heute dazu, die physiologische Wirkung des HCG in erster Linie im Bereich der Progesteron- und Oestrogenbildung in der fetoplacentaren Einheit zu suchen.

Neben den in den vorangehenden Kapiteln beschriebenen Methoden zur Bestimmung einer Schwangerschaft gibt es zahlreiche Reaktionen, die auf dem Nachweis des HCG im Serum oder im Harn schwangerer Frauen beruhen.

Nach unzähligen Versuchen ist das uralte Problem, ohne körperliche Untersuchung der Frau eine Schwangerschaft aus dem Harn zu diagnostizieren, durch ASCHHEIM und ZONDEK (1,2) gelöst worden. Sie wiesen dieses Hormon erstmals mit einer biologischen Methode nach.

Beim Studium der weiblichen Sexualhormone war man bereits Ende des letzten Jahrhunderts zu Ergebnissen gekommen, die einen Teil der Voraussetzungen für die Entdeckung der biologischen Schwangerschaftsreaktionen brachten. ASCHHEIM (3) beschreibt in seinem Buch "Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn", daß die Franzosen Lataste, Moreau und Retterer bereits im Jahre 1892 glaubten, eine Abhängigkeit des Scheidenaufbaues bei Nagern von den zyklischen Veränderungen im Ovar festzustellen. Diese wichtigen Vermutungen blieben jedoch längere Zeit un-

1) Aschheim (12) S.7 f

2) Aschheim und Zondek (16) S.8

3) Aschheim (12) S.7 f

beachtet. Erst im Jahre 1917 wiesen nach ASCHHEIM (1) Stockar und Papanicolaou nach, daß sich an der Scheide des Meerschweinchens der ganze Brunstaufbau und -abbau mit Hilfe von Entnahme des Scheidensekretes darstellen läßt. Diese Beobachtungen teilen auch ALLEN und DOISY (2) im Jahre 1924 an der weißen Ratte. Sie konnten die vorher recht subjektiven Methoden durch objektive Scheidenabstrichverfahren ersetzen.

Bei der Maus und auch bei der Ratte gibt es nach ASCHHEIM und ZONDEK (3) ein vorübergehendes Ruhestadium, das Dioestrus genannt wird, im Gegensatz zum endgültigen Ruhestadium bei kastrierten Tieren, das als Anoestrus bezeichnet wird. Unter dem Einfluß des wachsenden Follikels bildet sich auf der Scheidenhaut das 2. Stadium, Prooestrus. Ihm folgt die eigentliche Brunst, Oestrus genannt. Jetzt erkennt man mikroskopisch verhornte, kernlose Zellen, die als Schollen bezeichnet werden, so daß man von einem Schollenstadium spricht. Bei reinem Schollenstadium ist der Beweis für das Vorhandensein von weiblichen Sexualhormonen bzw. von Oestrogenen erbracht. Läßt die Hormonwirkung nach, so tritt der Abbau der aufgebauten Scheidenhaut ein. Dieses Stadium wird Metoestrus genannt.

Injiziert man einem kastrierten Tier weibliche Sexualhormone, so führen diese vom Anoestrus zum Oestrus hin, dem sich nun der Metoestrus anschließt. Das weibliche Hormon wirkt also auf die Scheidenhaut sowie auf den Uterus wachstums-

1) Aschheim (12) S.7 f

2) Allen und Doisy (6) S.578 ff

3) Aschheim und Zondek (13) S.255 ff

anregend, jedoch nicht auf das Ovar. Diese Methode wurde als Abstrichverfahren zum Nachweis von Oestrogenen ausgebaut. Man konnte aber damit keine Schwangerschaft diagnostizieren.

Den Eintritt eines Reifungsprozesses am Ovar der weißen Maus haben ZONDEK und ASCHHEIM (1) erstmals erreicht. Der 1. Versuch fand am 8.7.1925 statt. Sie implantierten einem infantilen Tier ein Stückchen Hypophysen-Vorder-Lappen. Dieses Gewebe kann entweder von einem Tier oder von einer Frau oder von einem Mann stammen. Innerhalb von 100 Stunden traten bei dem Tier stürmische Reifungserscheinungen am Ovar, wie Follikelwachstum und Corpus luteum-Bildung, sekundär ein Uteruswachstum und in der Scheide reines Schollenwachstum auf. Beim kastrierten Tier dagegen waren nach ASCHHEIM (2) weder Schollenstadium noch Uteruswachstum nachzuweisen. Die Forscher folgerten richtig, daß das Hypophysen-Vorder-Lappen-Hormon seine Wirkung auf die Ovarien derart entfalten müsse, daß diese die Follikelbildung selbst vornehmen könnten. Weitere Untersuchungen am Uterus bestätigten diese Annahme.

Nach zahlreichen Versuchen und Untersuchungen veröffentlichten ASCHHEIM und ZONDEK (3) im Jahre 1927 ihre Schwangerschaftsreaktion, Ashheim-Zondek'sche Schwangerschaftsreaktion (AZR) genannt, die sich rasch als Standardmethode in der ganzen Welt ausbreitete.

-
- 1) Zondek und Ashheim (242) S.831
 - 2) Ashheim (12) S.9 ff
 - 3) Ashheim und Zondek (15) S.1406 ff

Bei der Originalmethode der AZR werden nach ASCHHEIM (1) 5 weiße, 3-5 Wochen alte, 6-8 g schwere Mäuse verwendet. Die Tiere erhalten 6 subkutane Injektionen von Morgenurin. Die Mengen Urin sind für die einzelnen Tiere verschieden, nämlich 0,2-04 ml. Die 6 zu injizierenden Dosen werden auf 48 Stunden verteilt. 96 Stunden nach Beginn des Versuches werden die Tiere mit Leuchtgas getötet und die Ovarien freigelegt. Die Wirkung der im Urin enthaltenen Hormone an den Ovarien der infantilen Mäuse beschreibt ASCHHEIM (2) in den 3 folgenden Reaktionen:

Hypophysen-Vorderlappen-Reaktion I - Follikelwachstum eventuell bis zum Follikelsprung, Auslösung der Brunst,

Hypophysen-Vorderlappen-Reaktion II - Bildung von Blutpunkten, das sind blutgefüllte Follikel,

Hypophysen-Vorderlappen-Reaktion III - Bildung von Corpora lutea atretica, das sind gelbe Körper, die das Ei noch einschließen.

Zur Diagnose der Schwangerschaft gelten nach Angaben von ASCHHEIM (3) nur die Stadien II und III. Das Stadium I wurde für die Diagnose abgelehnt, da es auch bei Krankheitszuständen, wie beim Fruchttod in der Frühschwangerschaft oder auch im Klimakterium oder bei innersekretorischen Störungen, auch oft bei Carcinom, zur Follikelreifung kommen kann.

1) Aschheim (12) S.9 ff

2) Aschheim (12) S.16

3) Aschheim (12) S.22 f

Bei den ersten 1000 Untersuchungen von ungestörten Schwangerschaften hat ASCHHEIM (1) eine Treffsicherheit von 98,2 % beschrieben. Der Wunsch der beiden Forscher, eine brauchbare Methode zur Schwangerschaftsdiagnose möglichst nahe an das Ideal von 100 % igit richtigen Resultaten heranzubringen, ist ihnen durch diese Reaktion weitgehend gelungen. Denn mit dieser Sicherheit sind alle bisherigen Methoden weit in den Hintergrund gestellt worden. Die Aschheim-Zondek'sche Reaktion (2) wird 38 - 40 Tage nach Beginn der letzten Regel positiv. Die Empfindlichkeit liegt nach LEIDENBERGER (3) bei 1000 - 1500 I.E. HCG/1 Harn. Nachuntersucher wie SCHMIDT-ELMENDORFF (4) erreichten eine Treffsicherheit von fast 100 %, BOLL (5) von 97 - 98 %, DUBRAUSZKY (6) von 97,1 % und KEBLER (7) von 96,2 %. KELLER und PLETSCHER (8) haben die AZR bei 774 Fällen nachgeprüft. Sie geben die Empfindlichkeit mit 500-800 I.E. HCG/1 Harn und die Treffsicherheit mit 95,1 % an.

Die große Sicherheit dieser Reaktion wird durch einige Nachteile überschattet. Nach Angaben von ASCHHEIM (9) muß der Urin eine saure Reaktion haben, wenn nicht, muß er erst mit Essigsäure versetzt werden.

-
- 1) Aschheim (12) S.33 f
 - 2) im folgenden zitiert: AZR
 - 3) Leidenberger (131) S.853
 - 4) Schmidt-Elmendorff (199) S.55 f
 - 5) Boll (34) S.35
 - 6) Dubrauszký (60) S.1057
 - 7) Keßler (120) S.12
 - 8) Keller und Pletscher (119) S.931
 - 9) Aschheim (12) S.38 f

Ferner darf die Patientin am Abend vor der Harnuntersuchung keine Medikamente einnehmen, die auf die Tiere eine Giftwirkung ausüben können. Wird der Harn durch die Post verschickt, so muß er zur Vermeidung einer Zersetzung vorher einer Ätherausschüttung unterzogen werden. Ein gleichzeitiger Scheidenabstrich beim Tier ist nur bei einem negativ ausgefallenen Test oder bei dem Stadium I interessant, wenn man hormonelle Störungen in der Menopause aufdecken will. Ein wesentlicher Nachteil ist die lange Dauer eines Versuches von etwa 100 Stunden. Es wurde daher bald nach Bekanntwerden der AZR der Wunsch geäußert, diese Reaktion zeitmäßig zu verkürzen und auch den Test zu vereinfachen.

ZONDEK (1) berichtet 1930 über diese Versuche. Schon 1928 injizierte der Autor 3,0 ml Harn und inspizierte die Tiere bereits nach 36 Stunden. Die Ergebnisse waren dabei nur bei positivem Ausfall der Reaktion zu verwerten. 1930 hat ZONDEK (1) eine Fällungsschnellreaktion angegeben. Die Verkürzung der Reaktion ist nur dadurch zu erreichen, daß größere Mengen von Harn injiziert werden. Das ist aber nur nach Einengung des Harnes nach folgender Weise möglich: 66,0 ml Morgenharn werden mit Essigsäure angesäuert, filtriert und mit 240,0 ml 96 %igem Alkohol versetzt. Der so zubereitete Harn wird jetzt 5 Minuten lang geschüttelt, bis ein flockiger Niederschlag mit einer weißlich-gelben Farbe auftritt. Diese Lösung bleibt eine halbe Stunde stehen und wird danach zentrifugiert. Das Hormon befindet sich jetzt in der Fällung. Durch Schütteln mit 30,0 -

1) Zondek (239) S.965 f

50,0 ml Äther wird die Fällung mit 11,0 ml Aqua destillata versetzt, nochmals 5 Minuten lang geschüttelt und wieder zentrifugiert. Das jetzt im Wasser vorhandene Hormon ist ein Konzentrat von 1:6. Dieses Konzentrat wird nun vier infantilen Mäusen so injiziert, daß sie im ganzen 6 mal 0,4 ml Harnkonzentrat erhalten.

Die Vorbereitungen und der Laboraufwand sind bei dieser Fällungsmethode zwar sehr groß, die Reaktion kann jedoch bereits nach 51 - 57 Stunden abgelesen werden. Dabei bekommt man bei positiven Befunden hauptsächlich gut ausgebildete Blutpunkte zu sehen. Diese Schnellmethode ist jedoch nur bei positiven Befunden zu verwerten.

Im Jahre 1929 gaben FRIEDMANN und LAPHAM (1) eine Modifikation der AZR an, die bereits nach 48 Stunden abgelesen werden kann. Als Versuchstiere verwendeten sie Kaninchen. Nach Injektion von Gonadotropin zeigen diese Tiere eine Vergrößerung der Ovarien sowie einzelner Follikel. Besondere Kriterien sind beim juvenilen Tier Blutungen in die Follikel und beim geschlechtsreifen Tier Gelbkörperbildung mit charakteristischen, auf Berührung blutenden, punktartigen Spitzen. Für eine Reaktion wird ein geschlechtsreifes Kaninchen von 2000 g benötigt. An zwei aufeinanderfolgenden Tagen werden insgesamt 24,0 ml Morgenurin i.v. injiziert. 48 Stunden nach den Injektionen muß das Tier getötet werden. Nach weiteren Untersuchungen gab der Verfasser an, daß man die Tiere am Leben lassen könne, jedoch sei es sicherer, wenn man vor Be-

1) Friedmann und Lapham (76) S.406 ff

ginn und gegen Ende der Reaktion das Tier laparotomiere. Der Aufwand ist bei dieser Reaktion etwas kleiner gegenüber der AZR und das Ergebnis kann bereits nach 48 Stunden abgelesen werden.

Eine noch kürzere Zeit - nämlich nur 30 Stunden - erfordert eine Reaktion an der Ratte, die REIPRICH (1,2) 1933 beschrieb. Bei diesem sogenannten Hyperämietest werden 40 - 50 g schweren, infantilen, weiblichen Ratten in einstündigen Abständen innerhalb von 6 - 9 Stunden insgesamt 10,0 - 14,0 ml Morgenurin subcutan injiziert. Als erste erkennbare Reaktion wurde vom Verfasser die Hyperämie der Ovarien angesehen. Diese Hyperämie führt zu einer hellroten, fast erdbeerfarbenen Tönung der Ovarien. Daneben wurde vom Verfasser auch die Beschleunigung des Wachstums der kleinen und mittleren Follikel und eine beginnende Luteinisierung zur Diagnostik herangezogen. In den folgenden Jahren wurden auch bei dieser Reaktion größere Hormonmengen in einer Sitzung injiziert, sodaß man das Ergebnis jetzt bereits nach 6 - 8 Stunden ablesen konnte. Es handelt sich um einen sehr empfindlichen Test, der auch bei erhöhter Ausscheidung von Hypophysen-Vorder-Lappen-Hormon ein falsches positives Ergebnis zeigen kann. Nach LEIDINGER (3) wird dieser Test vom 38. - 40. Tag an nach Beginn der letzten Regel positiv. Er zeigt eine Sicherheit von etwa 99 % bei einer Empfindlichkeit

1) Reiprich (179) S.1441 ff

2) Reiprich (180) S.305 ff

3) Leidinger (131) S.853

von 500 - 1000 I.E. HCG/1 Harn.

WAGNER-KOCH (1) erhielt bei 200 untersuchten Fällen eine Treffsicherheit von 100 % und KELLER und PLETSCHER (2) bei 470 Versuchen von 96 %. RICHTER und ARNOLD (3) haben den Rattenhyperaemietest mit anderen biologischen und immunologischen Testen verglichen und haben gute und sichere Ergebnisse gefunden..

Eine weitere Verkürzung der Reaktion an der Ratte gaben KUPPERMAN, GREENBLATT und NOBACK (4) im Jahre 1943 an. Sie veröffentlichten einen "Zwei- und Sechs-Stunden-Test". Beim Zweistundentest werden unreifen, weiblichen Ratten im Alter von 21 - 55 Tagen, 1,5 ml Morgenurin intraperitoneal injiziert. Nach zwei Stunden werden die Tiere getötet und die Ovarien zeigen bei positivem Befund eine Hyperämie.

Beim Sechsstundentest werden reife, weibliche Ratten verwendet. Vor Beginn des Versuches wird ein Scheidenabstrich untersucht, der das Bild eines Metoestrus ergeben muß. 5,0 ml Morgenurin werden danach subcutan injiziert und die Tiere nach 6 Stunden getötet. Bei positivem Ausfall der Reaktion müssen Corpora lutea zu sehen sein. Die Autoren empfehlen bei dem letzten Versuch ein Kontrolltier, das sich auch im Stadium des Metoestrus befindet, zu töten und die Ovarien mit dem des Versuchstieres zu vergleichen.

Um den oft großen Tierausfall bei den intraperi-

1) Wagner-Koch (218) S.10 f

2) Keller und Pletscher (119) S.931

3) Richter und Arnold (182) S.74

4) Kupperman , Greenblatt und Noback (128) S.548 f

tonealen Injektionen zu vermeiden, beschreibt LEWIN (1) 1957 eine Hyperämiereaktion an der weiblichen Ratte, bei der man den Urin subkutan in das Schwanzende des Tieres injiziert und somit einen Erfolg wie bei einer i.v.-Injektion erzielt.

BICKENBACH (2) berichtet im Jahre 1947, daß der Kapstädter Zoologe Hogben im Jahre 1930 erstmals nach Zufuhr von gonadotropen Hormon an dem weiblichen Krallenfrosch *Xenopus laevis* innerhalb weniger Stunden eine Eiablage fand. Diese Eigenschaft des Krallenfrosches ließ sich mit Vorteil für eine Schwangerschaftsreaktion verwenden. Geschlechtsreifen Tieren wurden durch Acetonfällung hergestelltes Urinkonzentrat in einer Menge von 1,0 - 2,0 ml vom Oberschenkel des Hinterbeines aus unter die Rückenhaut in den dorsalen Lymphsack injiziert. Bei positivem Ausfall der Reaktion kommt es bereits nach 6 - 10 Stunden zur Ablage einer großen Zahl von Eiern. Der relativ einfache Test hat aber einen großen Nachteil. Die Tiere zeigen nur in Freiheit eine Ovulation, jedoch nicht in Gefangenschaft. Diesen Schwierigkeiten zu begegnen und die Fortpflanzung in Europa zu sichern, war das Ziel vieler Forscher. Der Erfolg war jedoch so gering, daß bald andere Tiere zur Schwangerschaftsdiagnostik gesucht wurden.

Während bei den bisher genannten biologischen Schwangerschaftsnachweisen ausschließlich weibliche Tiere verwendet werden konnten, schuf HOUSSAY (3) die theoretischen Grundlagen für eine

1) Lewin (133) S.557 ff

2) Bickenbach (27) S.32 ff

3) HOUssay (105) S.2 ff

Schwangerschaftsdiagnose mit männlichen Tieren. In einer im Jahre 1954 erschienenen Zusammenfassung schildert der Autor seine Forschungsergebnisse über die hormonale Regulation der Sexualfunktion des männlichen Frosches, die zu einer Spermatogenese und Spermatorrhoe führten. Einem seiner Schüler, GALILI-MAININI (1), gelang es 1947, eine brauchbare Schwangerschaftsdiagnose am männlichen Frosch, und zwar an der in Argentinien beheimateten Kröte *Bufo arenarum* Hensel, zu entwickeln. Diese Reaktion wird heute in fast allen Ländern der Erde zur Diagnose einer Schwangerschaft herangezogen. HOUSSAY (2) zitiert 1954 die Nachuntersuchungen von 16 südamerikanischen Forschern, welche die Galli-Mainini-Reaktion an der Kröte *Bufo arenarum* Hensel prüften und eine Treffsicherheit von 95,5 - 100 % erzielt hatten.

In den verschiedensten Ländern wurden die einheimischen Anuren auf ihre Verwendbarkeit geprüft. In Deutschland werden nach LÜBOW (3) und BICKENBACH und PAUL (4) die gewöhnliche Erdkröte (*Bufo vulgaris*) und der Wasserfrosch (*Rana esculenta*) als Versuchstiere verwendet. Diese beiden Tierarten stehen nicht unter Tierschutz, sie sind reichlich vorhanden und gewöhnen sich unter günstigen Lebensbedingungen rasch an die Gefangenschaft. Das Prinzip des Krötentestes (KT) beruht darauf, daß durch Injektion von Urin oder Serum schwangerer Frauen beim Krötenmännchen zu

1) Galli-Mainini (79) S.653 ff, im folgenden zitiert: GMR

2) Houssay (105) S.32

3) Lübow (144) S.184

4) Bickenbach und Paul (29) S.79 f

einem unphysiologischen Zeitpunkt eine Spermatorrhoe ausgelöst werden kann. Normalerweise kommt es nach LÜBOW (1) nur in der Brunstzeit zu einer Samenausscheidung.

Für einen Test werden zwei Kröten benötigt. Der zu untersuchende Morgenharn muß medikamentenfrei sein und eine saure Reaktion zeigen. In den dorsalen Lymphsack werden je 2,0 ml Harn injiziert, nach vorheriger Kontrolle des Kloakeninhaltes auf Spermatozoen. Das Ergebnis kann frühestens nach 4 - 6 Stunden abgelesen werden. Aus der Kloake des Tieres entnimmt man mittels einer Pipette etwas Flüssigkeit, die man auf einen Objektträger gibt und unter das Mikroskop legt. Der Test ist positiv, wenn im Gesichtsfeld lebende Spermien zu sehen sind. Nach Beendigung des Testes kommen die Tiere in ein Terrarium und erhalten wenigsten 14 Tage Schonzeit bis zur nächsten Wiederverwendung. Diese Reaktion wird nach LEIDINGER (2) vom 41. - 46. Tag an nach Beginn der letzten Regel positiv. Ihre Empfindlichkeit schwankt je nach Tierart zwischen 5000 und 25 000 I.E. HCG/1 Harn und die Treffsicherheit liegt zwischen 91 - 98 %. Nach vergleichenden Untersuchungen mit anderen Testen hält KEBLER (3) diese Reaktion mit einer Treffsicherheit von 97,7 % zur biologischen Schwangerschaftsdiagnostik für sehr geeignet. Andere Nachuntersucher wie FENNER (4) erhielten 97 %, BRAZEL (5) 94,9 %,

1) Lübow (144) S.185

2) Leidinger (131) S.855

3) Keßler (120) S.22

4) Fenner (69) S.2218

5) Brazel (38) S.1516

DUBRAUSZKY (1) 94,4 %, LEMKE und LAURITZEN (2) 93,5 % und WITT (3) 92,6 %. Die geringste Treffsicherheit gaben SCHNEIDER und SPURNY (4) mit 91 % an, wobei der zu untersuchende Harn fast nur von ganz jungen Schwangerschaften stammte, sodaß die Aussagen nicht sicher zu verwenden sind. BÖTTGER (5) erhielt in der Zeit vom 4. - 6. Schwangerschaftsmonat oft falsche Ergebnisse, sonst äußert sich der Autor sehr zufrieden zu dieser Reaktion. DAUME (6) verwendet Kröten mit einer Empfindlichkeit von 15 000 I.E. HCG/1 Harn und konnte ebenso wie WIENINGER (7) gute Ergebnisse erzielen.

Auch die Galli Mainini-Reaktion kann in ihrer Treffsicherheit erhöht werden, entweder durch Verwendung von Harnkonzentraten oder durch erneute Injektionen, wenn bei einer Kontrolle des Kloakeninhaltes nach 1 1/2 Stunden noch keine Spermien zu finden sind.

Der abgestufte Froschtest, den HARTLEB (8) 1951 beschrieb, beruht auf einer quantitativen Untersuchung der Hormonmenge des Harns einer Schwangeren. Den zu diesen Untersuchungen verwendeten Wasserfröschen wurden konzentrierter Harn, Nativharn und solcher Harn verabreicht, der in verschiedenen Stufen verdünnt ist. Auf diese Wei-

-
- 1) Dubrauszký (60) S.1057
 - 2) Lemke und Lauritzen (132) S.1087
 - 3) Witt (235) S.1010
 - 4) Schneider und Spurny (200) S.927
 - 5) Böttger (33) S.1665
 - 6) Daume (46) S.3
 - 7) Wieninger (233) S.895
 - 8) Hartleb (91) S.940 f

se kann man den entsprechenden Hormontiter bestimmen und diesen Test sowohl zur Unterstützung der Diagnose einer Schwangerschaft als auch zur Prognose einer gestörten Schwangerschaft verwenden. SAS und KENYERES (1) verwenden den Wasserfrosch *Rana esculanta* und lesen das Ergebnis bereits nach 1 1/2 - 2 Stunden ab.

Die Untersuchungen von RUPPEL (2) mit dem Froschtest ergaben bei 83⁴ Versuchen eine Treffsicherheit von 98,9 %, ein Ergebnis, das in einem Tierversuch kaum noch zu überbieten ist. Ähnliche gute Ergebnisse zeigten die Nachuntersuchungen von BICKENBACH und PAUL (3). Bei Verwendung von Serum ist die Treffsicherheit 97,5 % und mit Harn sinkt sie auf 96,7 % ab. RICHTER und ARNOLD (4) geben nach ihren vergleichenden Untersuchungen an, daß sie mit dem Froschtest mehr falsche Ergebnisse erhielten als mit anderen biologischen oder immunologischen Reaktionen. Die Empfindlichkeit lag bei den Tieren zwischen 10 000 und 25 000 I.E. HCG/1 Harn.

Die eben beschriebenen biologischen Reaktionen stellen alle chemischen Verfahren weit in den Hintergrund. Trotz der beschriebenen Nachteile haben sowohl die Reaktion von Aschheim und Zondek als auch von Galli Mainini einen sehr grossen Widerhall gefunden. Im Gegensatz dazu ist der Anklang der nun folgenden Reaktionen nur sehr gering gewesen.

1) Sas und Kenyeres (195) S.540

2) Ruppel (191) S.41

3) Bickenbach und Paul (29) S.79 f

4) Richter und Arnold (182) S.74

ERHARDT (1) beschrieb 1927 eine Schwangerschaftsreaktion an dem Frosch *Rana temporaria*, der vor Beginn des Versuches erfolgreich hypophysektomiert sein muß und somit in seiner Farbe deutlich aufgehellt ist. Nach Injektion von Hypophysen-Vorderlappen-Extrakt wechselt das Tier seine Farbe und wird dunkel. Unter dem Einfluß des Hormones breiten sich die Hautfarbstoffzellen, die Melanophoren, aus.

Einen ähnlichen Test veröffentlichte KONSULOFF (2) im Jahre 1934 an Laub- und Wasserfröschen. Der Verfasser stellt im Harn schwangerer Frauen große Mengen des Melanophoren-Hormons fest. Den Tieren werden 2,5 ml Morgenharn von Schwangeren in den Lymphsack injiziert. Bei positivem Ergebnis wird die Farbe der Tiere 1/2 bis 3/4 Stunden nach der Injektion schokoladenbraun. Das Maximum der Verfärbung tritt nach 1 - 1 1/2 Stunden auf. Diese Reaktion ist aber nicht zu bewerten, da auch andere Stoffe diese Verfärbung verursachen können.

Auch MANDELSTAMM (3) wollte 1935 die Anwesenheit von Melanophoren-Hormon in der Schwangerschaft zu einer Reaktion verarbeiten. Als Versuchstiere verwendete er zwei Arten von Stichlingen: die 2-jährigen 9-stacheligen weiblichen Stichlinge (*Gasterosteus pungitius*) und die 3-stacheligen Stichlinge (*Gasterosteus aculeatus*). Zunächst injizierte der Verfasser das Hormon den Tieren ohne Erfolg. Danach fügte er den zu untersuchen-

1) Ehrhardt (61) S.196

2) Konsuloff (121) S.776 f

3) Mandelstamm (147) S.2739 f

den Harn dem Lebewasser der Fische bei. Der zu prüfende Stoff kommt durch die Kiemen zur Entfaltung. Bei Zusatz von Urin bis 50 % zu dem Lebewasser konnte bis zu einer Zeitdauer von 5 Stunden keine Veränderung an den Tieren ausgemacht werden. Erst bei Verwendung von unverdünntem Urin einer Schwangeren werden die Bewegungen der Tiere nach 1 1/2 Stunden träger, der Rücken der Fische verdunkelt sich langsam und es bilden sich dunkle, parallele Streifen an den Seitenflächen. Nach einer weiteren Stunde treten in den meisten Fällen Vergiftungserscheinungen an den Fischen auf. Die Schnelligkeit des Auftretens und die Intensität der Erscheinungen ist verschieden. In der Frühschwangerschaft treten diese erst nach 1 1/2 Stunden, in der 2. Schwangerschaftshälfte oft schon nach 10 - 15 Minuten auf. Mit Harn einer Nichtschwangeren oder mit Harn einer an einer gynäkologischen Affektion erkrankten Frau sind diese Erscheinungen dem Verfasser nach niemals nachzuweisen.

Im Jahre 1937 veröffentlichte KUSTALLOW (1) eine weitere biologische Schwangerschaftsreaktion mittels Infusionstierchen. Diese Ciliata *paramaecium caudatum* bewegen sich in einer Heulösung rasch fort. Sie zeigen jedoch nach Hinzufügen von einem Tropfen Harn einer Schwangeren eine deutliche Stockung ihrer Bewegungen innerhalb von 1/2 - 1 Minute. Bei einem Abortus imminens oder bei einer Extrauteringravidität fällt die Reaktion ebenfalls positiv aus.

Auch RISSE (2) führte 1950 einen Schwangerschafts-

1) Kustallow (129) S.270 f

2) Risse (183) S.444 f

test an Stichlingen durch. Nach Gaben von weiblichen Sexualhormonen legen die Männchen nach seiner Meinung ein buntschillerndes sogenanntes Hochzeitskleid an und bei den weiblichen Stichlingen stülpt sich die Legeröhre um einige Millimeter vor.

HASENBEIN (1) veröffentlichte 1951 seine Reaktion an Regenwürmern. Er injiziert mehreren Tieren den zu untersuchenden Harn und bereits nach zwei Stunden erfolgt ein Ausstrich der Samenblasen. Beim positiven Test kommt es zum akuten Schub einer Spermiogenese.

Im Jahre 1955 beschrieben SCHNEIDER und SPURNY (2) ihre Erfahrungen mit dem Rattenoestrustest. Diese Reaktion beruht auf den Erkenntnissen, die ASCHHEIM und ZONDEK (3) durch ihre Untersuchungen des Scheidenabstriches an Nagern bereits 1926 erzielt hatten. Schneider und Spurny verwenden bei ihrer vereinfachten Methode zwei weiße, infantile, 4 - 5 Wochen alte Ratten mit einem Gewicht von 22 - 25 g. Die Tiere erhalten eine Injektion von 0,5 ml Schwangerenharn. 72, 84 und 96 Stunden nach der einzigen Injektion erfolgen vaginalabstriche. Stammt der Harn von einer Schwangeren, so kann man nach Ansicht der Autoren bereits 66 - 72 Stunden nach der Injektion reine Epithelien ohne Leukocyten finden. Bis zu einem Zeitabstand von 96 Stunden werden verhornte Zellengesehen, die das Kriterium für einen positiven Test darstellen.

1) Hasenbein (92) S.21 f

2) Schneider und Spurny (200) S.924 ff

3) Aschheim und Zondek (13) S.255 ff

5. Hormon-Reaktionen ohne Tiere.

In der folgenden Gruppe werden noch zahlreiche biologische Schwangerschaftsreaktionen aufgezeigt, bei denen keine Versuchstiere benötigt werden. Zur Messung dieser Proben dienen teils biochemische, teils klinische Maßnahmen.

KRÖSING (1) stellte 1911 eine deutliche Zunahme von Fibrinogen bei der normalen Schwangeren fest und versuchte diese Erkenntnis zu einer Schwangerschaftsprobe zu verarbeiten. Weitere Nachuntersuchungen zeigten jedoch auch bei Tumoren verschiedener Art und Entzündungen eine Erhöhung des Fibrinogens.

Das von Abderhalden nachgewiesene blutfremde Eiweiß im Organismus einer Schwangeren wollten ENGELHORN und WINTZ (2) im Jahre 1914 durch eine intracutane Impfung nachweisen. Sie injizierten Placentarextrakt mit dem Namen "Placentin". Bei einer Schwangeren trat an der Impfstelle eine entzündliche Rötung und Schwellung mit brauner Verfärbung der Umgebung auf. Die Nichtschwangere soll keine Reaktion an der Impfstelle gezeigt haben.

OBLADEN (3) beschrieb 1927 seine Ergebnisse über die gleiche Reaktion. Er injizierte eine isotonische Normosal-Lösung intracutan. Der Beweis für das Bestehen einer Schwangerschaft ist das Auftreten einer Ödembereitschaft. Der Verfasser hat zwar bei Bestehen einer Schwangerschaft im-

1) Krösing (126) S.326

2) Engelhorn und Wintz (62) S.690

3) Obladen (159) S.652 f

mer diese Ödembereitschaft gesehen, er hält dieses Verfahren jedoch als Diagnostikum nicht für geeignet.

Auf ähnlicher Grundlage basieren die Untersuchungen von PORGES und POLLATSCHEK (1), die ihre Ergebnisse 1929 veröffentlichten. Sie gingen von der Annahme aus, daß in einer Schwangerschaft eine Unterempfindlichkeit der Haut gegenüber dem sehr reichlich vorhandenen Hypophysen-Vorderlappen-Hormon bestehen müßte, im Gegensatz zu dem Verhalten der Haut einer Nichtschwangeren. Nach intracutaner Injektion von Prolan sahen sie bei der Schwangeren häufig im Bereich der Einstichstelle einen roten Hof. Auch diese Probe war wegen des hohen Fehlerprozentsatzes für die Diagnostik nicht zu verwerten.

Die bekannte Erscheinung des Konsistenzwechsels des Uterus in der Frühschwangerschaft führte LÖRINCZ (2) 1928 auf die Idee, diese Kontraktion durch Injektion von 1,0 ml Pituisan künstlich hervorzurufen und somit als Schwangerschaftsdiagnostikum anzugeben. In 50 - 60 Fällen sah der Autor bereits nach 1 - 5 Minuten nach der Injektion gute Ergebnisse, ohne daß irgendwelche Nebenerscheinungen auftraten.

VISSCHER und BOWMAN (3) beschrieben 1934 eine biochemische Schwangerschaftsreaktion. Sie versuchten das in einer Schwangerschaft vermehrt auftretende Hormon des Hypophysen-Vorderlappens

1) Porges und Pollatschek (176) S.454 ff

2) Lörincz (141) S.2734

3) Visscher und Bowman (214) S.460 f

chemisch zu erfassen. Sie gaben zwei Methoden an, eine Präzipitat- und eine Titrations-Probe, die jedoch sowohl nach Ansicht der Verfasser als auch durch Nachuntersuchungen durch FRIEDRICH (1) keinen Anklang fanden.

Wird zu einem Trockenrückstand des Benzolextraktes eines angesäuerten und gekochten Stutenharnes Schwefelsäure zugesetzt, so zeigt sich nach Angaben von CUBONI (2) aus dem Jahre 1934, eine grüne Fluoreszenz, wenn der Harn von einer trächtigen Stute stammt. Diese Verfärbung führte der Autor auf das Vorhandensein von Follikelhormon in größerer Menge zurück. Diese billige und bereits in 15 - 30 Minuten abzulesende Probe konnte der Verfasser mit dem Harn einer schwangeren Frau nicht erfolgreich durchführen.

Im Jahre 1940 beschrieben SOSKIN, WACHTEL und HECHTER (3), daß man durch Verabreichung von parasympaticuswirksamen Substanzen, wie z.B. von Prostigmin, Blutungen erzielen könne. Es komme hierbei zu einer Steigerung der gefäßverändernden Wirkung des Acetylcholins durch Inaktivierung der Cholesterinase. Das Fehlen einer Blutung mache eine Schwangerschaft möglich. Die Verfasser empfahlen das Verfahren zur therapeutischen Diagnostik einer Schwangerschaft.

Von SEITZ (4) stammt die Beobachtung, daß es bei primärer und sekundärer Amenorrhoe einige Tage nach Gaben von Progesteron und Oestrogen

1) Friedrich (77) S.32 ff

2) Cuboni (45) S.303

3) Soskin, Wachtel und Hechter (210) S.2091

4) Seitz (247) S.272 f

zu einer sogenannten Abbruchblutung kommt. Dies geschieht nur dann, wenn keine Schwangerschaft vorliegt. Es handelt sich bei diesen Blutungen um Diapedesisblutungen, die durch das Abklingen nach Progesterongaben auftreten. Bei einer Schwangerschaft steht die zugeführte Menge von Progesteron in keinem Verhältnis zu dem physiologischen, stark erhöhten, Hormonspiegel.

Dieses Prinzip wird seit einigen Jahren als Schwangerschaftstest verwendet und zwar unter Benutzung von Injektionen oder auch von Tabletten entsprechender Hormonmischungen. Die Untersuchungen von HEGEMANN (1) und von ARNOLD und BERGER (2) aus den Jahren 1959 und 1961 wiesen daraufhin, daß diese Hormongemische auch zur Erhebung einer Schwangerschaftsdiagnose wertvoll sind. IGEL und ENOLD (3) berichten 1959 über einen Fall, bei dem es während der Schwangerschaft nach den Hormongaben zu einer leichten Blutung kam, ohne daß die Schwangerschaft danach gestört wurde. Die übrigen 60 Fälle verliefen ausreichend zuverlässig und gefahrlos, sodaß dieses Verfahren nach Meinung der Verfasser eine weitere klinisch-diagnostische Möglichkeit zum Schwangerschaftsnachweis darstellt.

Auch die zyklischen Schwankungen der Morgentemperatur der Frau wurden zur Schwangerschaftsdiagnose herangezogen. Bei der gesunden Frau verläuft diese Kurve biphasisch. Nach TAYLOR (4) wies bereits vor etwa 100 Jahren von Fricke die-

1) Hegemann (94) S.1033

2) Arnold und Berger (8) S.614

3) Igel und Enold (107) S. 1461 f

4) Taylor (212) S.734

Schwankungen der Temperatur während des Menstrualzyklus nach. PLOTZ (1) und DÖRING (2,3) beschreiben in den Jahren 1948 und 1949 bei gesunden Frauen im Alter von 20 - 45 Jahren einen wellenförmigen Verlauf der Temperaturkurve. In der ersten Hälfte des Zyklus - der Follikelphase - ist die Temperatur niedrig und steigt gegen Mitte des Zyklus oft nach einem leichten Tiefpunkt meist plötzlich um 5 - 10 Zentelgrad an und hält sich während der zweiten Hälfte des Zyklus - der Corpus luteum Phase - auf dieser Höhe. Erst kurz vor oder gleichzeitig mit Einsetzen der Regel fällt sie wieder auf das Ausgangsniveau ab. Die niedrige Temperatur ist durch die Corpus luteum-Wirkung verursacht. Fällt die Temperatur am Ende der Corpus luteum-Phase, die normalerweise 14 Tage anhält, nicht ab, so spricht dies für das Fortbestehen des Corpus luteum und somit für den Beginn einer Schwangerschaft.

Die Erkennung einer Frühschwangerschaft mittels dieser Methode setzt eine regelmässige Temperaturmessung voraus.

GUTERMAN (4,5) veröffentlichte in den Jahren 1944 und 1945 seine Untersuchungen über die Pregnan diolmethode zur Schwangerschaftsbestimmung. Nach ihm beträgt die Ausscheidung von Pregnandiol während der Corpus luteum-Phase 1 - 2 mg im 24 Stundenharn. Liegt eine Frühschwangerschaft

-
- 1) Plotz (175) S.1035 ff
 - 2) Döring (57) S.760 ff
 - 3) Döring (58) S. 7 ff
 - 4) Guterman (87) S.262 ff
 - 5) Guterman (88) S.408 f

vor, so erhöht sich die Ausscheidung auf 6 - 8 mg im 24 Stundenharn. Die qualitative Messung beruht nach GUTERMAN auf einer Farbreaktion und war nach LEWIN (1) und MICHEL (2) in dieser Form nicht zuverlässig. Die quantitativen Messungen von KAISER (3) zeigten auch keine wesentlich besseren Ergebnisse.

Ein weiterer biochemischer Test zur Erkennung einer Schwangerschaft wurde 1951 durch RICHARDSON (4) bekannt. Es handelt sich um den Nachweis von freiem Östron im Harn, das sich chemisch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin unter Farbumschlag in alkalischer Lösung verbindet. Diese Reaktion benötigt nur 20 - 30 Minuten und zeigte nach Angaben des Verfassers bei 1640 Untersuchungen eine Sicherheit von 99,1 %.

Die Nachuntersuchungen von KRAUS (5) im Jahre 1952 zeigten ebenfalls gute Ergebnisse. Im Gegensatz dazu fand KEBLER (6) bei 231 Versuchen 29 % Fehlergebnisse.

Aufgrund bestimmter Vorgänge an der Cervix uteri und am Cervixschleim arbeiteten ZONDEK und ROZIN (7) im Jahre 1954 einen Schwangerschaftstest, die Cervixschleimreaktion, aus.

Postmenstruell ist der Cervicalkanal nur 1 Millimeter weit und enthält dickflüssigen Schleim, in dem man mikroskopisch nur Epithelien und

1) Lewin (133) S.584

2) Kaiser (110) S.975 f

3) Michel (154) S.265

4) Richardson (181) S.45

5) Kraus (125) S.1528

6) Keßler (120) S.41 f

7) Zondek und Rozin (244) S.464 ff

Leukocyten findet. Vom 8. - 22. Cyclustag ist der Cervicalkanal 4 Millimeter weit und enthält jetzt viel dünnflüssigen und durchsichtigen Schleim. Im mikroskopischen Bild sieht man jetzt kaum Zellen, dafür jedoch beim Trocknen auf einem Objektträger eine deutliche Kristallisation, die eine Baumform annimmt und daher auch als Arborisation bezeichnet wird. Diese Kristalle entstehen nach Zondek bei Anwesenheit von bestimmten Elektrolyten - vor allem NaCl - in einer dünnen Eiweiß- oder Zuckerlösung. Die Arborisation tritt nur bei bestimmten Mischungsverhältnissen der Elektrolyte und des Eiweißes auf und dieses ist wiederum von der Einwirkung des Follikelhormones anhängig. Daher bezeichnete ZONDEK (1) die Arborisation als ein zyklisches Phänomen und baute sie zu einer Schwangerschaftsdiagnose aus.

Ab 22. Cyclustag verengt sich der Cervicalkanal wieder, enthält wenig viscösen Schleim und keine Kristallbildung mehr.

Den zu untersuchenden Patientinnen werden nach ZONDEK (2) 1,0 mg Oestron oder 0,3 - 0,4 mg Oestriol i.m. injiziert. Innerhalb von 4 Tagen erscheinen im getrockneten Cervixschleim bei der Nichtschwangeren die typischen Kristallisationsbilder. Diese Reaktion bleibt aber aus, wenn eine Schwangerschaft vorhanden ist. Im Cervixschleim einer Graviden ist lediglich ein amorphes Bild zu sehen. Nachuntersuchungen durch KEßLER (3) ergaben bei 70 Versuchen 40 % Fehlergebnisse.

1) Zondek (244) S.464 ff

2) Zondek (243) S.487)

3) Keßler (120) S.47

HILSDORF (1) entwickelte 1959 einen Urethralabstrich mit anschließender cytologischer Untersuchung. Der Verfasser beschreibt seine Methode als ein brauchbares Verfahren nicht nur zur Feststellung der Cyclusphase, sondern auch zur Feststellung einer Frühgravidität.

Die physikalische Eigenschaft des Cervixschleims, wie u.a. die Konsistenz, bezeichnen BELLER und VOGLER (2) als einen Ausdruck der Fließbarkeit und Verformbarkeit der Materie; sie ordnen sie in das physikalische Gebiet der Rheologie ein, während sie die Kristallisation als ein Aus-salzungsphänomen beschreiben und somit wegen dieser physiochemischen Eigenschaft nicht in diese Gruppe zählen.

Mit dieser rheologischen Methode wird der Nachweis einer erhöhten Progesteronaktivität in der Schwangerschaft geführt. Die Dauer des Versuches beträgt nur 10 Minuten und ist methodisch einfach. Die Verfasser geben eine 96 %ige Übereinstimmung der Ergebnisse mit dem klinischen Befund an.

WALDI (3) veröffentlichte im Jahre 1963 einen "Cyclus- und Schwangerschaftstest", der auf grundlegende Arbeiten von STAHL (4) zurückgeht. Dieser Test beruht auf der Erfahrung, daß die Konzentration von Pregnan diol - auch von Allopregnan diol - bereits wenige Tage nach der Konzeption

1) Hilsdorf (99) S.10 ff

2) Beller und Vogler (25) S.793 ff

3) Wal di (220) S.222 ff

4) Stahl (211) S.827 ff

um 2 - 3 mg/l Harn über dem normalen maximalen Wert in der Sekretionsphase liegt. Nach Waldi beträgt bei einer Nichtschwangeren der Maximalwert etwa 3 - 5 mg/l Harn. Die quantitative Pregnanliolbestimmung geschieht mit Hilfe der Dünnschicht-Chromatographie. Sie bedarf eines aufwendigen Labors und gut eingearbeiteter Hilfskräfte. Auch 1963 veröffentlichte WALDI (1) eine vereinfachte und verbesserte Methode der Schnellbestimmung des Hormons auf Dünnschichtplatten. Durch mildere Hydrolysebedingungen konnten bessere Arbeitsbedingungen und auch bessere Ergebnisse erzielt werden.

6. Immunologische Reaktionen.

Nach den bisher gemachten Erfahrungen war man bestrebt, nicht nur den indirekten Weg über die Versuchstiere mit ihren vielen Schwierigkeiten zu vermeiden, sondern man wollte den Nachweis einer Schwangerschaft technisch einfacher, zeitsparender sowie ohne großen Laboraufwand und ohne große Erfahrungen ablesen.

Hierzu wurde wieder ein biologischer Nachweis aufgegriffen, der im Zeitalter der Tierversuche etwas in den Hintergrund getreten war, nämlich die Antigen- Antikörper-Reaktion.

Auch mit diesem Verfahren werden die höheren Ausscheidungen von HCG im Harn schwangerer Frauen gemessen. Insoweit unterscheiden sie sich nicht von den bisher genannten Methoden. Neu ist die Einführung immunologischer Verfahren als diagnostische Meßgröße. Die Messung wird dadurch

1) Waldi (219) S.827 ff

vereinfacht, daß in allen Fällen der Nachweis des Hormons ohne Versuchstiere mit relativ einfachen Arbeitsgängen möglich ist.

Das menschliche Choriongonadotropin besitzt nach LEIDINGER (1) als Eiweißkörper Glucoproteid antigene Eigenschaften.

Die immunologische HCG-Bestimmung beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen HCG und seinem Antikörper, das nach KELLER und PLETSCHER (2) durch Immunisierung von Kaninchen mit reinem HCG gewonnen wird.

Erst nach jahrelangen Untersuchungen konnte diese Reaktion durch die sogenannte Agglutinations-Hemmungstechnik sichtbar gemacht werden, sodaß das Ergebnis mit bloßem Auge abgelesen werden kann. In der Praxis haben sich seit fast einem Jahrzehnt die sogenannten Haemagglutinations-Hemmungs-Teste und die sogenannten Latexagglutinations-Hemmungs-Teste bewährt. Die Haemagglutinations-Hemmungs-Reaktion geht auf die bahnbrechenden Untersuchungen durch WIDE und GEMZELL (3) aus dem Jahre 1960 zurück. Nach diesen Forschern bindet im Schwangerenurin vorhandenes HCG einen in der Testampulle enthaltenen spezifischen HCG-Antikörper ab. Sind in dem zu untersuchenden Harn genügende Mengen HCG vorhanden, so können anschließend dem System hinzugefügte, mit HCG beladene Erythrocyten des Schafes nicht mehr mit dem spezifischen HCG-Antikörper reagieren. Somit bleibt eine Erythrocyten- bzw. Haemagglutination aus, die Erythro-

1) Leidinger (131) S.849 f

2) Keller und Pletscher (119) S.929

3) Wide und Gemzell (230) S.261 ff

cyten sedimentieren zu Boden und bilden hier einen scharfen Ring. Der Test ist positiv. Fehlt dagegen im Harn freies HCG, so kommt es zur Agglutination der Erythrocyten. Diese können nicht mehr frei sedimentieren und bilden jetzt eine trübe Suspension. Der Test ist negativ.

Eine Variation der Haemagglutinations-Hemmungs-Reaktion ist die Technik der sogenannten Disagglutination. Hierbei wird vom Hersteller ein Komplex HCG-sensibilisierter Erythrocyten und HCG-Antikörper geliefert, der durch im Harn vorhandenes HCG gespalten wird.

Ein analoges Verfahren stellt die sogenannte Latex-Agglutinations-Hemmungs-Reaktion dar, bei der an Stelle der Erythrocyten mit HCG beladene Latexteilchen treten.

Die immunologischen Schwangerschaftsteste werden im folgenden in der Reihenfolge ihrer Veröffentlichung nach den Angaben der jeweiligen Herstellerfirma beschrieben.

Als erster immunologischer Test wurde in Deutschland der

"Ortho-Schwangerschaftstest"

im April 1962 bekannt. Die Reagentien zu diesem Test werden von der Ortho Pharmaceutical Corporation in Raritan, New Jersey, USA, hergestellt und in Deutschland durch die Firma Cilag-Chemie vertrieben.

Der Ortho-Test beruht auf einer Latex-Agglutinations-Hemmungs-Reaktion.

Zur Ausführung werden neben den Testseren eine Zentrifuge mit 3000 Umdrehungen/Minute, ein

Wasserbad mit konstanter Temperatur von 37 Grad oder ein Brutschrank benötigt.

Zu verwenden ist nur der erste, von Medikamenten freie Morgenharn, der nicht älter als 12 Stunden sein darf. Zunächst wird der Harn mit hoher Geschwindigkeit zentrifugiert. Der überstehende, klare Harn wird abgegossen. 0,5 ml Antiserum werden in ein mit "Ortho-Disposable-Test-Tube" beschriftetes Röhrchen gefüllt.

0,5 ml des zentrifugierten Harnüberstandes werden hinzugegeben und das Ganze gut gemischt. Nun wird das Röhrchen zum Inkubieren für eine Stunde bei 37 Grad in ein Wasserbad oder in einen Brutschrank gestellt. Danach gibt man 1,0 ml des gut geschüttelten Ortho-Schwangerschaft-Antigens dazu und das Ganze wird wieder gut gemischt. Jetzt folgt eine 2stündige Inkubation. Danach wird das Röhrchen 2 Minuten lang bei 3000 Umdrehungen/Minute zentrifugiert. Nun wird das Überstehende mit dem gut aufgeschüttelten Ortho-Trübungs-Standard (Turbidity-Standard) gegen den schwarzen Strich auf der Packung verglichen. Bei gleicher oder starker Trübung ist die Reaktion positiv - ist keine Trübung zu sehen, bzw. nur eine ganz geringe, so ist die Reaktion negativ ausgefallen.

Die Reaktion wird vom 40. - 42. Tag an nach Beginn der letzten Regel positiv und weist 3000 I.E. HCG/1 Harn nach. Die Treffsicherheit wird mit 96 % angegeben und der Zeitaufwand beträgt 3 1/2 Stunden.

Der erste vom Tierversuch unabhängige Schwangerschaftstest wurde in der Literatur sehr positiv aufgenommen. FENNER (1) beschreibt ihn als ein-

1) Fenner (69) S.2218

fach, wenn auch nicht billig. Er kann jedoch nur in einem größeren Laboratorium mit einer hochtourigen Zentrifuge durchgeführt werden. BÖTTGER (1) begrüßt die weitere zeitliche Verkürzung dieses Tests gegenüber den biologischen Reaktionen. Nachuntersucher wie WEEGMANN (2) und SCHMIDT-ELMENDORF (3) beschreiben eine 100 %ige Treffsicherheit. Bei BETTENDORF (4) schwanken die Angaben zwischen 95 - 100 %. BÖTTGER (1) gab 1962 eine Treffsicherheit von 97,3 % an und nach weiteren Untersuchungen (5) im Jahre 1964 96,1 %, FENNER (6) 96 %, BAUMGARTEN (7) 95 %, LEMKE und LAURITZEN (8) 94 %; und die niedrigste Treffsicherheit beschreibt DUBRAUSZKY (9) mit 91,2 %.

Nur wenige Monate später brachte im Sommer 1962 die Firma Organon in Holland einen weiteren immunologischen Schwangerschaftstest auf den Markt. Der

"Pregnosticon-Test"

ist auf der Basis einer Haemagglutinations-Hemmungs-Reaktion aufgebaut. Auch bei diesem Test muß der medikamentenfreie Morgenharn gefiltert werden. Danach werden 4,0 ml Suspensionsflüssig-

-
- 1) Böttger (32) S.2764
 - 2) Weegmann (221) S.209
 - 3) Schmidt-Elmendorf (199) S.55 f
 - 4) Bettendorf (26) S.661
 - 5) Böttger (33) S.1665
 - 6) Fenner (69) S.2218
 - 7) Baumgarten (22) S.664
 - 8) Lemke und Lauritzen (132) S.1087
 - 9) Dubrauszký (60) S.1057

keit trockengefrorenen Erythrocyten zugefügt und die Flasche solange geschüttelt, bis die Suspension homogen ist. Diese Erythrocytensuspension ist etwa 1 Woche lang im Eisschrank haltbar. Nun wird die Ampulle mit trockengefrorenem Antiserum geöffnet und 0,1 ml filtrierter Harn hinzugefügt, dazu noch 0,4 ml der homogenisierten Erythrocytensuspension. Die Ampulle wird jetzt in das von der Firma Organon mitgelieferte Gestell gesetzt und das Ganze eine Minute lang geschüttelt und danach auf einen völlig erschütterungsfreien Platz gestellt. Das Ablesen erfolgt nach zwei Stunden ohne das Gestell zu berühren mit Hilfe des unter der Ampulle schräg angebrachten Spiegels. Befand sich im Harn freies

HCG, so bildet sich durch die Haemagglutinations-Hemmungs-Reaktion ein bräunlicher Ring aus den zu Boden gesunkenen Erythrocyten. Der Test ist positiv. Mit Harn einer Nichtschwangeren findet eine Haemagglutination statt. Im Spiegel sieht man einen gelblich-bräunlichen homogenen Bodensatz. Der Test ist negativ. Die Empfindlichkeit des Testes liegt bei 1000 I.E. HCG/1 Harn und er wird vom 36. - 38. Tag an nach Beginn der letzten Regel positiv. Die Treffsicherheit wird mit 98 % angegeben, der Zeitaufwand beträgt 2 Stunden.

Der Pregnosticontest wurde noch begeisterter als der Ortho-Schwangerschaftstest aufgenommen, da er neben allen Vorteilen des Orthotests keines so großen Laboraufwandes bedarf.

Dieser Test kann erstmals auch im kleinen Labor eines praktischen Arztes durchgeführt werden. Die höchste Treffsicherheit geben ARNOLD und

RICHTER (1) mit 99,6 % an. Weitere Nachuntersucher wie WITT (2), DAUME (3), SCHLÖSSER (4), KELLER und ERB (5), CAPELLEN (6), BROSSWITZ und LOHMEYER (7), LOHMEYER und BROSSWITZ (8) erreichten 99 %. Bei den Untersuchungen von LEMKE und LAURITZEN (9) zeigte sich eine Treffsicherheit von 96,3 %, bei BAUMGARTEN (10) 95,5 %, bei KELLER und PLETSCHER (11) von 94,9 % und bei GRUENBERGER und ULM in zwei Arbeiten von 93 % (12).

Andere Nachuntersucher wie FRANK (13), RICHTER und ARNOLD (14), PHILADELPHY und LOEWIT (15), ONDERKA (16), BÖHNE (17), BREINLICH (18) und ARNOLD, ROTH und RICHTER (19) machen in Bezug auf die Treffsicherheit keine genauen Angaben; sie bezeichnen den immunologischen Test den

-
- 1) Arnold und Richter (9) S.380
 - 2) Witt (235) S.1010
 - 3) Daume (46) S.8
 - 4) Schlösser (198) S.1418
 - 5) Keller und Erb (118) S.83
 - 6) Capellen (43) S.1526
 - 7) Brosswitz und Lohmeyer (42) S.1095
 - 8) Lohmeyer und Brosswitz (143) S.16
 - 9) Lemke und Lauritzen (132) S.1087
 - 10) Baumgarten (22) S.664
 - 11) Keller und Pletscher (119) S.931
 - 12) Gruenberger und Ulm (85) S.508, (86) S.368 f
 - 13) Frank (74) S.1092
 - 14) Richter und Arnold (182) S.77
 - 15) Philadelphy und Loewit (168) S.632
 - 16) Onderka (160) S.5 f
 - 17) Böhne (30) S.640
 - 18) Breinlich (39) S.344
 - 19) Arnold, Roth und Richter (10) S.91

biologischen Reaktionen gegenüber als ebenbürtig, in der Handhabung ist er jedoch eindeutig überlegen.

Im Sommer 1963 wurde ein weiterer Schwangerschaftstest in den Handel gebracht:

"Prepuerin"

ist ein Reagenz zur quantitativen Bestimmung des HCG-Gehaltes im Harn. Die Technik dieses Testes beruht auf einer Disagglutination. Er wird von der Firma Burroughs Wellcome & Co. in London hergestellt und in Deutschland durch die Firma Dr.E.Fresenius KG vertrieben.

Prepuerin besteht aus einer lyophilisierten Aufschwemmung von HCG-beladenen Erythrocyten, die bereits mit dem Antiserum zusammengebracht und agglutiniert sind und durch Zugabe von Schwangerenharn disagglutiniert werden.

Bei der quantitativen Bestimmung von HCG im Harn werden zunächst Verdünnungen eines HCG-Standardpräparates hergestellt. Danach wird eine Reihe von Verdünnungen des zu untersuchenden Harnes mit einer Testsuspension von sensibilisierten, agglutinierten Zellen titriert. Der HCG-Gehalt des Harnes wird sodann aus den Titerhöhen dieser beiden Verdünnungsserien berechnet. Ein Kontrolltest wird mit dem Harn und einer Kontrollsuspension von Zellen durchgeführt, die sensibilisiert, jedoch nicht mit Antiserum agglutiniert worden sind. Mit Hilfe dieses Kontrolltestes wird eine gelegentlich auftretende nicht spezifische Agglutination nachgewiesen.

Prepuerin wird vom 36. - 41. Tag an nach Beginn der letzten Regel positiv und zeigt eine Empfind-

lichkeit zwischen 1000 - 4000 I.E. HCG/1 Harn bei Verdünnungen von 1:4. Die Dauer des Tests beträgt etwa 2 Stunden, seine Treffsicherheit liegt bei 97 %.

Der Prepuerin-Test ist nach LOEWIT und PHILADELPHY (1) und auch nach BAUMGARTEN (2) zur quantitativen Bestimmung von HCG gut zu gebrauchen. KELLER und PLETSCHER (3) haben nur 5 Untersuchungen durchgeführt. Die technische Durchführung erschien ihnen zu kompliziert, so daß keine weiteren Untersuchungen erfolgt sind.

Der Ortho-Schwangerschaftstest ersparte zwar die Haltung von Versuchstieren, setzte jedoch hohe Anforderungen an ein Labor voraus. Er wurde daher 1964 aus dem Handel gezogen. Dafür bot die Ortho Pharmaceutical Corporation in USA im April 1964 den ersten Objektträgertest, den

"Gravindex",

der auf einer Latex-Agglutinations-Hemmungs-Reaktion beruht, an. Er wird in Deutschland ebenfalls von der Firma Cilag-Chemie vertrieben. Dieser Test erfuhr eine wesentliche Vereinfachung dadurch, daß neben den Reagentien nur noch eine Uhr mit einem Sekundenzeiger erforderlich ist. Das Testprinzip hat sich gegenüber dem Ortho-Test nicht geändert. Neu ist, daß dieser Test eine Zeit von nur 3 Minuten benötigt. Zur Durchführung des Testes wird ein Tropfen Harn mit einem Tropfen Antiserum auf einem mitgelieferten Objektträger zusammengebracht und

-
- 1) Loewit und Philadelphia (142) S.11
 - 2) Baumgarten (22) S.664
 - 3) Keller und Pletscher (119) S.931

1/2 Minute lang gut verrührt. Dann werden zwei Tropfen Latex-Antigen-Gemisch dazugetropft, mit einem Holzstäbchen gemischt und über die auf dem Objektträger markierte Fläche ausgestrichen. Der Objektträger wird jetzt vorsichtig bewegt und nach zwei Minuten wird auf Agglutination geachtet. Tritt diese auf, so ist der Test negativ; tritt sie nicht auf, dann ist der Test positiv ausgefallen.

Die Empfindlichkeit des Testes liegt bei 3500 I.E. HCG/L Harn. Er wird vom 40. - 42. Tag an nach Beginn der letzten Regel positiv; seine Treffsicherheit wird mit 96 % angegeben.

Dieser erste Schnelltest hat einen sehr großen Anklang gefunden. ARNOLD und RICHTER (1) erzielten eine Treffsicherheit von 99,6 %, BRAZEL (2) von 98 %, BÖTTGER (3) von 96,18 % und KELLER und PLETSCHER (4) von 95 %. Die Angaben von BETTENDORF (5) schwanken zwischen 95 und 100 %. Weitere Veröffentlichungen zeigen bei BAUMGARTEN, HOLZNER und KRATOCHWIL (6) eine Treffsicherheit von 94,5 % und bei MICHEL (7) von 93,7 %. Besonders die schnelle, einfache Durchführung wurde von den Autoren hervorgehoben.

Als weiterer Schnelltest zur Feststellung einer Schwangerschaft aus dem Harn wurde der

-
- 1) Arnold und Richter (9) S.380
 - 2) Brazel (38) S.1516
 - 3) Böttger (33) S.1664
 - 4) Keller und Pletscher (119) S.931
 - 5) Bettendorf (26) S.661
 - 6) Baumgarten, Holzner und Kratochwil (23) S.682
 - 7) Michel (154) S.265

"Hyland HCG-Schwangerschaftstest"

von den Travenol Laboratories, Inc., International Division, in Los Angeles, USA, hergestellt und in Deutschland im Mai 1965 durch ihre Niederlassung bekannt gemacht.

Mit diesem Test können Harnproben aus jeder beliebigen Tageszeit mit Hilfe einer einfachen und raschen Anreicherung des Hormons verwendet werden. Das Prinzip des Tests ist folgendes: eine bestimmte Menge eines solchen Konzentrates wird in eine Vertiefung einer Agarplatte gegeben, die ein Antiserum gegen menschliches HCG enthält. Das in dem Agargel diffundierende HCG wird durch das spezifische Immuneserum präzipitiert. Es bildet sich so eine kreisförmige Präzipitationszone, deren Durchmesser der Hormonkonzentration der Harnprobe proportional ist.

Dieser Test dauert zirka 5 Stunden und bedarf eines größeren Laboraufwandes, so daß er bald von der Herstellerfirma aus dem Handel gezogen wurde.

Im gleichen Jahr erschien von derselben Firma der

"Hyland-HCG-Objektträgerschnelltest".

Das Testserum besteht aus Polystyren-Latexteilchen, die mit HCG beschichtet sind und einem Antiserum gegen dieses Hormon.

Man gibt neben einem Tropfen Anti-Human-Chorion-Gonadotropin-Serum in einen Ring des Objektträgers einen Tropfen des zu untersuchenden Harns. Nach Mischung mit einem Stäbchen innerhalb von 30 Sekunden wird ein Tropfen Latex-HCG-

Reagenz hinzugegeben.

Mit einem anderen Holzstäbchen wird gut gemischt und das gesamte Reaktionsgemisch über die ganze Fläche des Objektträgerringes ausgebreitet. Der Objektträger wird jetzt langsam von einer Seite auf die andere gekippt und das Ergebnis kann nach 2 Minuten abgelesen werden. Findet eine Agglutination statt, so ist der Test negativ; ist keine Agglutination zu sehen, ist der Test positiv ausgefallen.

Die Nachuntersuchungen durch BETTENDORF (1) ergaben eine Treffsicherheit zwischen 95 - 100 %. Trotz guter Erfahrungen kritisiert der Autor auch andere immunologische Reaktionen wegen ihrer hohen Empfindlichkeit. Zum Zeitpunkt der Ovulation und in der Menopause können falsche positive Ergebnisse erzielt werden.

Im Juli 1966 veröffentlichte auch die Firma Organon einen Objektträger-Schnelltest, den

"Pregnosticon-Planotest".

Er beruht ebenfalls auf dem Nachweis von HCG im Harn und entspricht im wesentlichen dem Pregnosticontest. Als Antigen werden hier jedoch mit HCG beladene Polystyren-Latex-Partikel verwendet.

Zu einem Tropfen Antiserum wird innerhalb des gelben Kreises auf dem mitgelieferten Objektträger ein Tropfen des zu untersuchenden Harns hinzugefügt. Mit dem beiliegenden Glasstäbchen wird das Gemisch sorgfältig verrührt. Dann wird ein Tropfen der vorher gut geschüttelten Latex-

1) Bettendorf (26) S.662

suspension hinzugegeben und die Flüssigkeit auf der ganzen Fläche innerhalb des gelben Kreises vermischt. Der Objektträger wird langsam kreisend 2 Minuten lang bewegt und die Reaktion kann abgelesen werden. Auch dieser Test ist negativ, wenn eine Agglutination auftritt, der Test ist positiv, wenn keine Agglutination nachzuweisen ist. Die Empfindlichkeit des Tests liegt bei 2000 I.E. HCG/1 Harn. Er wird etwa 40 Tage nach Beginn der letzten Regel positiv. Die Dauer des Tests beträgt etwa 3 Minuten und seine Treffsicherheit wird mit 97 % angegeben.

BROGHAMMER (1) erzielte bei ihren Untersuchungen eine Treffsicherheit von 98,5 %. Sie verglich diesen Test mit dem Pregnosticon-test und konnte eine gute Übereinstimmung erzielen. Durch seine einfache Handhabung und Genauigkeit sowie die Möglichkeit, innerhalb weniger Minuten einen Schwangerschaftsnachweis führen zu können, stellt nach BROGHAMMER (1) die Einführung dieses Tests einen beachtlichen Fortschritt dar.

Ende 1966 brachte die Firma Merck, Darmstadt, zwei Schwangerschaftsteste heraus und zwar zunächst den

"Merckotest UCG".

Dieser Test wird in Lizenz der Denver Chemical Manufacturing Company in Stamford, USA, hergestellt. Merckotest UCG beruht auf einer Haemagglutinations-Hemmungs-Reaktion. Durch Zusatz von HCG-beladenen Erythrocyten wurde dieser Test sichtbar gemacht.

Die Treffsicherheit dieses Tests soll nach An-

1) Broghammer (41) S.376

gaben der Herstellerfirma durch einen Kontrolltest mit der gleichen Harnprobe ohne Antiserum erhöht werden. Zunächst muß der Morgenharn auf etwa 4 Grad abgekühlt werden. Danach wird er filtriert oder zentrifugiert. Ein Teil des Filtrats wird mit zwei Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Zu fünf Tropfen des Antiserums werden fünf Tropfen gekühlten, filtrierten und verdünnten Harnes gegeben und das Gemisch sorgfältig verrührt. Danach wird ein Tropfen der Erythrocytensuspension hinzugefügt, das Ganze gut gemischt und zwei Stunden lang bei Zimmertemperatur in einem Spiegel-Reagenzglasständer ungestört stehen gelassen. Sieht man im Spiegel deutlich ausgebildete Ringe von gleicher Stärke und Größe, so ist der Test positiv. Ist dagegen in der Kontrollprobe ein Ring deutlich ausgebildet, in der Analysenprobe jedoch nicht, dann ist der Test negativ ausgefallen.

Der Test zeigt eine Empfindlichkeit von 1000 I.E. HCG/l Harn. Er wird 36 - 38 Tage nach Beginn der letzten Regel positiv. Die Dauer des Tests beträgt zirka zwei Stunden und seine Treffsicherheit wird mit 97 % angegeben. Nach Angaben der Herstellerfirma kann dieser Test auch zur quantitativen, bzw. semiquantitativen Bestimmung von HCG im Harn oder Serum herangezogen werden. Man stellt aus dem Harn, bzw. den mit Aceton fällbaren Serumproteinen, durch stufenweise Verdünnungen mit physiologischer Kochsalzlösung eine Verdünnungsreihe her und prüft die einzelnen Proben mit den UCG-Reagenzien. Die Verdünnung, bei welcher der Test gerade noch positiv ausfällt, ist ein Maß für

die HCG-Konzentration. Hieraus kann der Gehalt an HCG in Internationalen Einheiten pro ml berechnet werden.

KELLER und PLETSCHER (1) gaben bei ihren Untersuchungen eine Treffsicherheit von 92,3 % bei positiven Fällen an und bei den negativen von 87,8 %. Nach Angaben der Verfasser war kein klarer Trend erkennbar, indem sich bei den Fehlergebnissen auf beiden Seiten Fälle von Frühschwangerschaft, Extrauterin gravidität und Adnexitiden fanden. ARNOLD und RICHTER (2) bezeichnen den UCG dem Pregnosticonstest als ebenbürtig, wenn auch der letztere bei den sogenannten "zweifelhaften" Fällen eher versagt.

Der 2. Test, der ebenfalls von der Firma E. Merck, Darmstadt, in Lizenz der Denver Chemical Manufacturing Company, Stamford, USA, hergestellt wird, ist der Schnelltest

"Merckotest Pregnevit".

Das Prinzip dieses Tests beruht auf einer Latex-Agglutinations-Hemmung der mit HCG beladenen Latex-Partikel.

Zunächst müssen die Reagenzien und der Harn Zimmertemperatur haben. 1 Tropfen Harn und 1 Tropfen HCG-Antiserum werden auf der Testplatte mit einem Glasstäbchen gemischt und die Platte danach 30 Sekunden lang leicht rotierend bewegt. 1 Tropfen gut aufgeschütteltes Latex-Antigen wird hinzugefügt und das Ganze wieder mit einem Glasstäbchen gut gemischt und gleichzeitig das Ge-

1) Keller und Pletscher (119) S.931 f

2) Arnold und Richter (9) S.380

misch über das Feld der Testplatte verteilt. Danach wird die Platte erneut 2 Minuten lang leicht rotierend bewegt und jetzt kann das Ergebnis abgelesen werden. Der Test ist positiv, wenn keine Agglutination, sondern gleichmäßige Trübung zu sehen ist; er ist negativ, wenn ein makroskopisch sichtbares, grobes Agglutinationsmuster festzustellen ist.

Die Empfindlichkeit von Merckotest Pregnevit liegt bei 2000 I.E. HCG/1 Harn. Die Dauer des Testes beträgt etwa 3 Minuten. Er wird ebenfalls 32 - 36 Tage nach Beginn der letzten Regel positiv.

Im Jahre 1968 wurde der Merckotest Pregnevit durch eine verbesserte Ausführung mit der Bezeichnung

"Merckotest Dirapreg"

ersetzt. Im Gegensatz zu den bisher üblichen immunologischen Bestimmungsmethoden wird bei diesem Test das HCG durch direkte Agglutination nachgewiesen. Man vermeidet damit einen beim indirekten Nachweis zusätzlichen Reaktionsschritt, wodurch dieser Test weniger störanfällig und einfacher durchführbar werden soll.

Der bis zu der Marke in einem Kapillar-Röhrchen angefüllte Harn wird in ein Feld der Testplatte gegeben. Dazu kommt 1 Tropfen Latex-Reagenz. Das Ganze wird mit einem Glasstäbchen gut gemischt und auf das ganze Feld der Platte verteilt. Die Platte wird 2 Minuten lang leicht rotierend bewegt. Die Beurteilung dieses Tests ist gegenüber dem Merckotest Pregnevit gerade entgegengesetzt. Tritt keine Agglutination auf,

sondern eine gleichmäßige Trübung, so ist der Merckotest Dirapreg negativ; bei makroskopisch sichtbaren, groben Agglutinationsmustern ist der Test positiv. Die Empfindlichkeit dieses Tests liegt ebenfalls bei 2000 I.E. HCG/1 Harn. Er ist 32-36 Tage nach der letzten Periode positiv und die Dauer der Bestimmung beträgt zirka 3 Minuten.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wurde in kurzer Form auf die Vorstellungen und Zeichen einer Schwangerschaft eingegangen, die uns seit dem Altertum überliefert sind. Die Art der Schwangerschaftsdiagnose aus dieser Zeit baut sich vorwiegend auf Vorstellungen auf, die eher in den Bereich der magischen Medizin gehören. Nur wenige richtige Allgemeinveränderungen des schwangeren Organismus werden richtig erkannt. Diese Kenntnis bleibt durch Jahrhunderte im wesentlichen unverändert.

Im Anfang des 19. Jahrhunderts setzt eine mehr systematische Untersuchungstechnik ein, die auf besseren anatomischen und physiologischen Grundlagen basiert, so daß bald die ersten klinischen Zeichen und Veränderungen in der Frühschwangerschaft beschrieben wurden.

Die äußere Untersuchung war bereits seit langem bekannt und zur Stellung von Diagnosen nahm man andere Sinne, Tasten und Sehen, schon lange

zur Hilfe.

Ebenfalls im letzten Jahrhundert wurde von B.S. Schultze aus Jena im Jahre 1869 die systematische bimanuelle Untersuchung zur klinischen Diagnose herangezogen. Sie gipfelt in dem von HEGAR (1) angegebenen und von SEILLHEIM (2) weiter ausgebauten Schwangerschaftszeichen, das nach HEIM (3) noch heute die sicherste Grundlage für die klinische Diagnose einer Schwangerschaft vom 2. Monat an ist. Kurz danach erkannte PISKACEK (4) in der seitlich asymmetrischen Ausladung der wachsenden Gebärmutter ein weiteres wertvolles Zeichen einer jungen Schwangerschaft.

Um die Wende zum 20. Jahrhundert begannen die ersten wissenschaftlichen biologischen Versuche mit dem Ziel eines außerklinischen Schwangerschaftsnachweises.

Von einer Reaktion, die den Anspruch erheben will, als typische Schwangerschaftsreaktion zu gelten, müssen wir fordern, daß sie

1. spezifisch sei, das heißt sie darf nur in der Schwangerschaft auslösbar sein oder wenigstens dann nicht positiv ausfallen, wenn es sich um einen der Differentialdiagnose ähnlichen Zustand handelt,
2. mit Sicherheit eine bestehende oder nicht bestehende Schwangerschaft erkennen lasse,
3. möglichst so einfach zu handhaben sei, daß sie von den Praktikern ausgeführt werden kann,

1) Hegar (93) S.565 ff

2) Sellheim (205) S-2488

3) Heim (96) S.248

4) Piskacek (173) S.784

4. die Gravidität bereits zu einer Zeit erkennen lasse, in der uns die klinischen Untersuchungsmethoden noch im Stich lassen.

Es fehlte nicht an Versuchen, Reaktionen zu finden, die diese Bedingungen zunächst erfüllten. Eine Unzahl von Tests sind nach WIMMER (1) angegeben worden, haben oft das größte wissenschaftliche Interesse hervorgerufen, konnten aber den Nachuntersuchungen nicht oder nur zum Teil standhalten.

Mit den Versuchen von ABDERHALDEN (2), aus den Schutz- bzw. Abwehrfermenten im Organismus Schwangerer eine brauchbare Schwangerschaftsreaktion zu gestalten, war der Zeitabschnitt des biologischen Nachweises einer Schwangerschaft eingeleitet.

Alle anderen Methoden jedoch, die sich mit dem Nachweis eines durch die Schwangerschaft veränderten Stoffwechsels befassen oder auf dem geänderten Ablauf physiologischer Reaktionen beruhen, haben nach EUFINGER (3) heute für die Diagnose als zu unspezifisch nur mehr geringe Bedeutung und sind durch die im Jahre 1927 von ASCHHEIM und ZONDEK (4) publizierte Reaktion überflüssig geworden. Mit dieser Reaktion wurde ein alter Wunschtraum der Menschheit, mittelst einer einfachen Methode eine Frühschwangerschaft aus dem Harn diagnostizieren zu können, erfüllt. Sie stellte gegenüber den chemischen Methoden einen sehr großen Fortschritt dar. Trotz begeisterter, teilweise

1) Wimmer (234) S.204 ff

2) Abderhalden (2) S.2161 ff

3) Eufinger (63) S.757

4) Aschheim und Zondek (15) S.1406 ff

überschwänglicher Befriedigung über diesen Erfolg haben sich doch einige Nachteile herausgestellt. Ein Nachteil war, daß bis zum Ablesen der Reaktion 100 Stunden gewartet werden mußte. Dies führte in der Folgezeit zu zahlreichen Bemühungen, die Versuchsdauer zu verkürzen. Neben Hormonkonzentrationsversuchen wurden andere biologische Reaktionen mit anderen Tieren veröffentlicht, die ihren 2. Höhepunkt in der Reaktion von GALLI MAININI (1) im Jahre 1947 fanden. Die Tests an vielen anderen Tierarten haben keinen wesentlichen Anklang gefunden. Aus einer Tabelle von LEWIN (2) aus dem Jahre 1957 geht hervor, daß damals an den deutschen und österreichischen Universitäts-Frauenkliniken und an mehreren deutschen Frauenkliniken fast ausnahmslos die Reaktionen nach Aschheim und Zondek und nach Galli Mainini zur Diagnose einer Schwangerschaft herangezogen wurden.

Bei aller Anerkennung über den großen Fortschritt, den die eben genannten biologischen Methoden zur Schwangerschaftsbestimmung brachten, machten sich neben der langen Zeitdauer noch einige andere Nachteile bemerkbar. Die tierexperimentellen Methoden setzen eine große Erfahrung in der Ausführung, ferner Sachkenntnis in der Haltung und Pflege der Tiere voraus; auch ist bei dem Umgang mit Kröten und Fröschen bei sehr vielen Menschen aus Gründen der Ästhetik eine erhebliche Zurückhaltung zu beobachten. Die jahreszeitlichen Schwankungen in der Empfindlichkeit der Tiere ist ein weiterer Nachteil. Nach WIENINGER (3) hat

1) Galli Mainini (79) S.653 ff

2) Lewin (133) S.585 ff

3) Wieninger (233) S.894 f

jede Anurenart ihren eigenen Rhythmus in der Spermio-genese. Bei den Kröten konnte auch BOLL (1) in den Monaten Juli und August eine verminderte Hodenaktivität feststellen, die in diesem Zeitraum zu ungenauen Resultaten führen kann. Es wurde experimentell bewiesen, daß im Hochsommer bei unseren Anuren nach LÜBOW (2) eine um 50 % herabgesetzte Sensibilität gegenüber HCG besteht. Gleiche Ergebnisse beschrieben HEINRICHS (3), BOLL (4), KEßLER (5) und WIENINGER (6).

Bei Verwendung der Froschart *Rana esculenta* muß nach RISSE (7) und auch nach BICKENBACH (8) und PAUL berücksichtigt werden, daß diese Tiere vom November bis zum April in einen winterschlafähnlichen Zustand verfallen, wobei ihr Stoffwechsel derart herabgesetzt ist, daß sie auf Gaben von HCG kaum ansprechen. Als Testobjekt für den Schwangerschaftsnachweis sind sie in dieser Zeit im Gegensatz zu den Kröten, die im Winter noch reaktionsfähiger sein sollen, nur mit Vorbehalt zu verwenden.

Während Serum von den Tieren meist gut vertragen wird, stößt die Verwendung von Urin auf Schwierigkeiten. Schon ASCHHEIM (9) hat darauf hingewiesen, daß die Frauen am Abend vor der Urinabnahme keine Medikamente einnehmen dürfen, die auf die Tiere eine Giftwirkung ausüben können.

-
- 1) Boll (34) S.15
 - 2) Lübow (144) S.188
 - 3) Heinrichs (97) S.372
 - 4) Boll (34) S.15
 - 5) Keßler (120) S.18 f
 - 6) Wieneringer (233) S.895
 - 7) Risse (184) S.444
 - 8) Bickenbach und Paul (29) S.79 f
 - 9) Aschheim (12) S.33 f

Soll ferner in einem sehr frühen Stadium eine Schwangerschaft nachgewiesen werden, so benötigt man eine relativ große Menge Urin, der den Tieren injiziert werden muß. Um diese großen Mengen auf brauchbare Werte zu reduzieren, muß man mit Harnkonzentraten arbeiten, die HARTLEB (1) 1951 beschrieb. Es liegt auf der Hand, daß diese Verfahren, den Harn erst zu entgiften und das in ihm enthaltene HCG anzureichern, zeitraubend sind, zusätzliche Kosten verursachen und nur in Speziallaboratorien mit erfahreinem Fachpersonal durchgeführt werden können.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die bereits erwähnte Zeitdauer. Von 100 Stunden bei der AZR ist die Zeitdauer bei der GMR bereits auf 6-8 Stunden reduziert worden. Es gibt aber oft Gründe, die es erfordern, die Diagnose innerhalb noch kürzerer Frist zu stellen.

Wir dürfen mit FRISCH (2) ganz allgemein bei den beiden bekannten biologischen Reaktionen - der AZR und der GMR - annehmen, daß außer durch theoretisch bekannte und erforderliche Versuchsbedingungen - wie unter anderem gesunde Versuchstiere, Art und Menge des Injektionsmaterials usw. - der Ablauf dieser Reaktionen durch zahlreiche unbekannte, stets variierende Faktoren beeinflusst wird. Am bedeutungsvollsten unter diesen "Unbekannten" dürfte das Versuchstier sein mit seiner individuell wechselnden Ausgangslage, Ansprechbarkeit und Reaktionsfähigkeit des hormonalen und vielleicht auch mitwirkenden autonomen nervalen Systems gegenüber körperfremden, zu bestimmenden Stoffen wie Harn oder Serum, die ihrerseits in wechselnder

1) Hartleb (91) S.940 f

2) Frisch (78) S.1623

quantitativer und qualitativer Zusammensetzung unterschiedliche Wirkungen im Tierorganismus hervorrufen können.

Die kritischen Bemerkungen über die beiden wichtigsten biologischen Tests anhand von Tieren, den Reaktionen nach Aschheim und Zondek und nach Galli-Mainini schmälern nicht ihre große wissenschaftliche Bedeutung. Noch heute werden diese Reaktionen in den meisten Kliniken zur Diagnose verwandt.

Aufgrund der verschiedenen genannten Nachteile der Methoden zur Bestimmung einer jungen Schwangerschaft, war es wünschenswert, daß die recht aufwendigen Untersuchungen in den Speziallaboratorien einfacher und schneller wurden. Ferner wurde verlangt, daß selbst das kleine Labor eines Arztes in der Lage sein müsse, einen Schwangerschaftsnachweis durchzuführen. So wurde diesen Wünschen mit der Veröffentlichung der erstensichtbaren Haemagglutinations-Hemmungs-Reaktion, die WIDE und GEMZELL (1) im Jahre 1960 veröffentlichten, stattgegeben.

Damit war ein neuer Abschnitt in der Geschichte des Nachweises einer Schwangerschaft eingeleitet. Es handelt sich zwar auch bei diesem Nachweis um eine biologische Reaktion, jedoch ist jetzt neu, daß als diagnostische Meßgröße immunologische Verfahren eingeführt und zu diesen Reaktionen keine Versuchstiere mehr benötigt werden.

1) Wide und Gemzell (230) S.261 ff

Die technische Ausführung dieser Methoden ist relativ einfach und die Versuchsdauer ist von den ersten Tests von 3 1/2 Stunden heute auf Schnelltests von nur 3 Minuten reduziert worden.

Das Problem, eine Schwangerschaft recht frühzeitig, ohne großen Aufwand und sicher festzustellen, ist durch die immunologischen Reaktionen als gelöst zu betrachten.

Die Bewertung einer sogenannten Schwangerschaftsreaktion hängt lediglich von der klinischen Fragestellung ab. Eine weitere, sehr wichtige Voraussetzung zur Beurteilung einer solchen Reaktion ist die Tatsache, daß nicht das Schwangerschaftsprodukt an sich nachgewiesen wird, sondern lediglich eine Substanz - das HCG -, welche in der Schwangerschaft gebildet wird. HCG wird zudem in den einzelnen Stadien einer normalen oder gestörten Schwangerschaft in verschieden großer Menge produziert und ausgeschieden.

Auch die immunologischen Reaktionen können in bestimmten Konzentrationsverfahren quantitativ oder semiquantitativ ausgewertet werden und ergeben bereits mit einer Mindestkonzentration von HCG einen positiven Befund. Über diese quan-

titativen Bestimmungen haben WITT und GUCKEISEN (1), LOEWIT und PHILADELPHY (2), VORHERR (3), DAUME, KAISER und GEIGER (4) und FRANK (5) ausführlich berichtet. Aus diesen Arbeiten geht einmal hervor, daß die Reaktion gut zu quantitativen Messungen geeignet ist. Zum anderen konnten besonders von WITT und GUCKEISEN (6) niedrigere HCG-Ausscheidungsmengen bei intakter und gestörter Gravidität festgestellt werden als es bisher bekannt war. Das Absinken der HCG-Ausscheidungsmenge unter eine Minimalgrenze bei Frauen mit dem klinischen Zeichen einer gestörten Gravidität spricht nach den Verfassern für eine irreparable Störung. Aus dem Ergebnis dieses Tests lassen sich leicht therapeutische Konsequenzen ableiten.

Die Kenntnis der ungefähren Höhe der HCG-Ausscheidung während der einzelnen Stadien der Schwangerschaft bzw. bei pathologischen Vorgängen sowie der Empfindlichkeit der einzelnen Reaktionen sind deshalb für die klinisch richtige Beurteilung des Ergebnisses des Tests unumgänglich.

Die Spezifität der immunologischen Reaktionen hängt weitgehend von der Reinheit des zur Antikörperbildung verwendeten HCG ab. Der Untersucher ist somit auf ein hohes Gleichmaß der fa-

-
- 1) Witt und Guckeisen (236) S.1379 ff
 - 2) Loewit und Philadelphy (142) S.107 ff
 - 3) Vorherr (217) S.492 ff
 - 4) Daume, Kaiser und Geiger (47) S.246 f
 - 5) Frank (74) S.1088 ff
 - 6) Witt und Guckeisen (236) S.1386

brikatorischen Normeneinhaltung angewiesen. Von der Empfindlichkeit der Tests hängt der Zeitpunkt des positiven Ausfalls in der Frühschwangerschaft und des negativen Ausfalls bei gestörten Schwangerschaften ab. Negative Reaktionen nach Ende des dritten Schwangerschaftsmonats sagen wenig über den Zustand der Schwangerschaft aus, sofern bei quantitativer Auswertung der Reaktion die HCG-Konzentration nicht unter 1000 I.E. HCG/1 Urin liegt. Empfindliche Reaktionen werden in der Frühschwangerschaft früher positiv, andererseits folgt aus ihrer hohen Empfindlichkeit ihr später negativer Ausfall nach der Geburt.

Der empfindlichste immunologische Test ist der Pregnosticontest; er wird bereits bei 1000 I.E. HCG/1 Urin positiv. Die Empfindlichkeit der verschiedenen Krötenarten schwankt nach LEIDENBERGER (1) zwischen 5000 - 25 000 I.E.HCG/1 Urin. Zwischen diesen beiden Extremen liegen alle anderen biologischen und immunologischen Tests. Aufgrund der großen Empfindlichkeit des Pregnosticontests wird dieser bei einer intakten Schwangerschaft stets positiv ausfallen, während bei einer Krötenart mit verminderter Empfindlichkeit die Reaktionen bis zum 40. Tag nach Beginn der letzten Regel und nach Beginn des 5. Schwangerschaftsmonates trotz intakter Gravidität oft einen negativen Befund ergeben.

Die Treffsicherheit ist nach LEIDENBERGER (2) der Hundertsatz von Reaktionen mit dem gleichen Testsystem, der mit dem klinischen Zustand über-

1) Leidenberger (131) S.853

2) Leidenberger (131) S.854

einstimmt. Sie ist die Folge der Empfindlichkeit wie wir eben im vorangehenden Absatz sahen.

Zwischen dem in der Placenta gebildeten HCG und dem hypophysären luteinisierenden Hormon (LH) bestehen weitgehende biologische und immunologische Ähnlichkeiten, auf die WIDM¹ und GEMZELL (1,2,3) bereits in den Jahren 1961 und 1962 hingewiesen haben. Sehr empfindliche Reaktionen können zu Zeiten erhöhter hypophysärer Gonadotropinausscheidung positiv ausfallen wie es zum Zeitpunkt der Ovulation oder im Klimakterium der Fall ist.

Nach einer Gegenüberstellung der biologischen und immunologischen Reaktionen ergab sich nach HOHENSEE (4) und HOHLWEG (5), daß die letzteren gleiche oder sogar größere Treffsicherheit als die besten biologischen Tests haben, weniger Aufwand an Zeit und Material - keine Tierhaltung - erfordern, leichter quantitativ ausgewertet werden können und sich besser standardisieren lassen. Sie haben deshalb in der geburts-hilflich-gynäkologischen Praxis alle anderen Verfahren weitgehend verdrängt.

Neben den unsicheren Zeichen einer Schwangerschaft, die bereits im Altertum richtig erkannt und noch heute eine gewisse Bedeutung haben,

-
- 1) Wide und Gemzell (229) S.128
 - 2) Wide und Gemzell (232) S.445 ff
 - 3) Wide und Gemzell (231) S.539 ff
 - 4) Hohensee (102) S.172
 - 5) Hohlweg (103) S.688

ist der eigentliche Aufschwung in der Diagnostik einer Schwangerschaft erst in den letzten 70 - 80 Jahren zu verzeichnen. Er ist mit den klinischen Untersuchungsmethoden an die Namen Hegar, Sellheim und Piskacek verbunden; mit Abderhalden begann ein neuer Weg, der von Aschheim, Zondek und Galli-Mainini weiter geführt werden konnte und mit Wide und Gemzell, die das modernste Verfahren erarbeitet haben, endet. Diese Namen sind eng mit der Schwangerschaftsdiagnostik verbunden und diesen Forschern gebührt unser Dank und unsere Anerkennung für ihre Leistungen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, E.: "Diagnose der Schwangerschaft mit Hilfe der optischen Methode und dem Dialysierverfahren". Münch.med.Wschr. 59, 1912, S. 1305-1306
2. ABDERHALDEN, E.: "Die Serodiagnostik der Schwangerschaft". Dtsch.med.Wschr. 38, 1912, S. 2160-2163
3. ABDERHALDEN, E.: "Die Bedeutung und die Herkunft der sogenannten Abwehrfermente". Dtsch.med.Wschr. 40, 1914, S. 268-270
4. ADACHI, S.: "Beiträge zur Schwangerschaftsdiagnostik mittels des Antitrypsinverfahrens". Zschr.Geburtsh. 76, 1915, S. 516-527
5. ALBERS-SCHÖNBERG, H.: "Über den Nachweis des Kindes in der Gebärmutter mittels Röntgenstrahlen". Zbl.Gynäk. 28, 1904, S. 1514-1517
6. ALLEN, E. und DOISY, E.A.: "The induction of a sexually nature condition in immature females by injection of the ovarien follicular hormone". Amer.J.Physiol., 69, 1924, S. 577-588, New York
7. ALZMANN, J.: "Einige Beiträge zur biochemischen Schwangerschaftsdiagnose"- Med. Diss. Würzburg, 1914
8. ARNOLD, M. und BERGER, M.: "Behandlung der pathologischen Amenorrhoe mit Gynaekosid".

Schweiz.med.Wschr.91,1961,S.613-614

9. ARNOLD,M. und RICHTER,R.H.H.: "Vergleichende Versuche mit drei verschiedenen immunologischen Schwangerschaftsreaktionen". Schweiz.med.Wschr. 97,1967,S.373-381
10. ARNOLD,M.,ROTH,F. und RICHTER,R.H.H.; "Die Bedeutung des immunologischen Schwangerschaftstestes in besonderen klinischen Fällen". Geburtsh.u.Frauenhk.,23,1963, S.91-92
11. ASCHHEIM,S.: "Weitere Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft." Arch.Gynäk.132,1927,S.179-183
12. ASCHHEIM,S.: "Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (Aschheim-Zondek-Reaktion)". Abh.Geburtsh.Gynäk. 1930,S.1-62
13. ASCHHEIM,S. und ZONDEK,B.: "Experimentelle Untersuchungen über die Funktion und das Hormon des Ovariums". Arch.Gynäk.127,1926,S.250-292
14. ASCHHEIM,S. und ZONDEK,B.: "Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren". Klin. Wschr.6,1927,S.1322
15. ASCHHEIM,S. und ZONDEK,B.: "Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. I.Grundlagen und

Technik der Methode. II. Praktische und theoretische Ergebnisse aus den Harnuntersuchungen". Klin. Wschr. 7, 1928, S. 1404-1411, 1453-1457

16. ASCHHEIM, S. und ZONDEK, B.: "Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn (durch Hormonnachweis)". Klin. Wschr. 7, 1928, S. 8-9
17. ASCOLI, M. und IZAR, G.: "Die Meiostragmin-Reaktion bei bösartigen Geschwülsten". Münch. med. Wschr. 57, 1910, S. 403-405
18. ASCOLI, M.: "Die spezifische Meiostragmin-Reaktion". Münch. med. Wschr. 57, 1910, S. 62-63
19. BARACH, F.: "Zur Frühdiagnose der Schwangerschaft". Wien. med. Wschr. 74, 1924, S. 1415-1416
20. BARGMANN, W.: "Über den Bildungsort der Choriongonadotropine und Placentarsterioide". Geburtsh. u. Frauenhk. 17, 1957, S. 865-875
21. BAUER, F. und LEHNDORFF, H.: "Das Verhalten des Serums Schwangerer zur Cobragift-Pferdeblut-Hämolyse". Folg. serol. 3, 1909, S. 87-90
22. BAUMGARTEN, K.: "Die Brauchbarkeit immunologischer Schwangerschaftsreaktionen". Wien. med. Wschr. 114, 1964, S. 660-664
23. BAUMGARTEN, K., HOLZNER, H. und KRATOCHWIL, A.
"Ein neuer immunologischer Schwan-

gerschaftstest (3-Minuten-Schnelltest)." Wien.klin.Wschr.76,1964, S.680-682

24. BEDOYA, J. und PLAZA, F.: "Die quantitative Gonadotropinauswertung beim männlichen Frosch (*Rana esculenta*)."
- Geburtsh.u.Frauenhk.10,1950, S.509-513
25. BELLER, F.K. und VOGLER, R.: "Der physikalisch-rheologische Nachweis der Schwangerschaft." Geburtsh.u.Frauenhk. 21,1961, S.793-802
26. BETTENDORF, G.: "Neue Schwangerschaftstests."
- Dtsch.med.Wschr.90,1965, S.661-662
27. BICKENBACH, W.: "Die hormonale Schwangerschaftsdiagnose mit dem Krallenfrosch."
- Zbl.Gynäk.69,1947, S.32-38
28. BICKENBACH, W.: Anatomie und Physiologie des Fetus. Biologie und Pathologie des Weibes. Ein Handbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, hrsg. v. Ludwig Seitz u. Alfred I. Amreich, 7.Bd., Geburtshilfe 1. Teil, Berlin, 1952, 147-218
29. BICKENBACH, W. und PAUL, H.: "Eine Schwangerschaftsreaktion mit einheimischen männlichen Wasserfröschen."
- Klin.Wschr.28,1950, S.79-80
30. BÖHNE, C.: "Über den Pregnosticonstest, eine immunologische Schwangerschafts-

schnellreaktion." Med.Welt, 1963,
S.638-640

31. BOEHRINGER, C.F. & SÖHNE: "Methoden der biologischen Schwangerschaftsreaktionen." Studienreihe Boehringer, GmbH, Mannheim
32. BÖTTGER, J.-T.: "Untersuchungen mit einem neuen immunologisch-serologischen Schwangerschaftsnachweis." Med. Welt, 1962, S.2761-2766
33. BÖTTGER, J.-T.: "Vergleichende Untersuchungen mit einem neuen immunologischen Schwangerschaftstest." Med.Klin. 59, 1964, S.1663-1665
34. BOLL, K.: "Der außerklinische Schwangerschaftsnachweis unter besonderer Berücksichtigung eines modernen immun-biologischen Verfahrens (Ortho-Test)." Med.Diss., Düsseldorf, 1964
35. BOLTE, A.: Der Fetus: Der Nachweis des kindlichen Lebens. Gynäkologie und Geburtshilfe, hrsg. v. O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen und J. Zander, 2. Bd., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967, 106-113
36. BOOKRAJAN, F.N. und TRUTTER, W.: "Stigmonen-Bromid zur Diagnose des Schwangerschaftsbeginns und zur Therapie einfacher verzögerter Menstruationen." Fortschr.Med. 72, 1954, S.45

37. BOUCHACOURT, B.: "De la radiographie du fœtus dans le ventre de la mère." Obstetrique Nr.2.S.137, Jb. Geburtsh.14,1900,S.674
38. BRAZEL, E.: "Ein neuer Schwangerschafts-3-Minutentest (Objektträgermethode)." Med.Welt, 1964,S.1515-1516
39. BRETNLICH, J.: "Ein einfacher immunologischer Schwangerschaftstest (Haemagglutination)." Pharmaz.Ztg.108, (1963)S.343-344
40. BRINITZER, H.: "Studien zur Schwangerschaftsdiagnose mittels der Adrenalin-glykosurie." Med.Diss., Breslau, 1922
41. BROGHAMMER, U., KEMMANN, I. und TAUBERT, H.-D.: "Erfahrungen mit einem immunologischen Schwangerschaftsschnelltest." Med.Mschr.21,1967,S.374-376
42. BROSSWITZ, E. und LOHMEYER, H.: "Die klinische Bedeutung des Pregnosticontests." Zbl.Gynäk.85,1963,S.1095-1097
43. CAPELLER, A.W. van und SLUYTER, A.: "Der Wert der Pregnosticon-Reaktion zur Schwangerschaftsdiagnose." Med.klin.59,1964,S.1526
44. CREMER, M.: "Über die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom Oesophagus und über das Elektrokardiogramm des Fetus." Münch.med.Wschr.53,1906, S.811-817

45. CUBONI, E.: "Über eine einfache und schnelle chemisch-hormonale Schwangerschaftsreaktion." Klin. Wschr. 13, 1934, S. 302-303
46. DAUME, E.: "Erfahrungen mit der immunhaematologischen Gonadotropinbestimmung (Pregnosticon)." Vortrag auf der 3. Bayerischen/Österreichischen Gynäkologentagung in Luzern vom 2.-4. Oktober 1963 Geburtsh. u. Frauenhk. 24, 1964, S. 618, Tagungsberichte,
47. DAUME, E., KAISER, R. und GEIGE, W.: "Zur immunhaematologischen Bestimmung hypophysären Gonadotropins aus dem Urin." Klin. Wschr. 42, 1964, S. 246-247
48. DEINES, H., GRAPOW, H. von und WESTENDORF, W.: Übersetzung der Medizinischen Texte. Grundriß der Medizin der Alten Ägypter IV/1, Akademie Verlag Berlin, 1958
49. DEINES, H., GRAPOW, H. von und WESTENDORF, W.: Übersetzungen der Medizinischen Texte. Grundriß der Medizin der Alten Ägypter, Erläuterungen, IV/2, Akademie Verlag Berlin, 1958
50. DIENST, A.: "Experimentelle Studien über die atiologische Bedeutung des Fibrinfermentes und Fibrinogen für die Schwangerschaftsnieren und Eklampsie." Arch. Gynäk. 96, 1912, S. 43-170

51. DIENST, A.: "Die Eiweißstoffe im Blutpalsma unter normalen Verhältnissen, in der Schwangerschaft und bei der Eklampsie." Arch.Gynäk. 109, 1918, S. 669-702
52. DIENST, A.: "Zur Frühdiagnose der Gravidität." Mschr.Geburtsh. 72, 1926, S. 249-256
53. DIEPEN, P.: Die Frauenheilkunde der Alten Welt. Handbuch der Gynäkologie, hrsg. v. W. Stoeckel, 12. Bd., 1. Teil Geschichte der Frauenheilkunde I, Bergman München, 1937, 348 S.
54. DIEPGEN, P.: "Geschichte der Medizin." I. Bd.: Von den Anfängen der Medizin bis zur Mitte des 18. Jahrhunderts. Walter de Gruyter & Co, Berlin, 1949.
II. Bd., J. Hälfte: Von der Medizin der Aufklärung bis zur Begründung der Zellulärpathologie (ca. 1740-1858), Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1951
55. DIEPGEN, P.: "Frau und Frauenheilkunde in der Kultur des Mittelalters." Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963
56. DÜRDELMANN, P.: "Differentialdiagnose Chorionepitheliom: Frühgravidität durch Ultraschall." Geburtsh.u. Frauenhk. 29, 1969, S. 55-57

57. DÖRING, G.K.: "Temperaturmessung als einfaches Hilfsmittel zur Zyklusanalyse." Geburtsh.u.Frauenhk. 9, 1949, S. 757-763
58. DÖRING, G.K.: "Die Bestimmung der fruchtbaren und unfruchtbaren Tage der Frau mit Hilfe der Körpertemperatur." 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1955
59. DOWIG, D.: "Erfahrungen mit dem Schwangerschaftsfrühdiagnosticum Maturin." Dtsch.med.Wschr. 49, 1923, S. 1056-1057
60. DUBRAUSZKY, V.: "Vergleichende Untersuchungen bei biologischen und immunologischen Schwangerschaftsreaktionen." Med.Klin. 59, 1964, S. 1055-1057
61. EHRHARDT, K.: "Klinische und experimentelle Untersuchungen über Hypophysenhormone." Arch.Gynäk. 132, 1927, S. 196-200
62. ENGELHORN, E. und WINTZ, H.: "Über eine neue Hautreaktion in der Schwangerschaft." Münch.med.Wschr. 61, 1914, S. 689-690
63. EUFINGER, H.: "Untersuchung und Diagnose der Schwangerschaft." Biologie und Pathologie des Weibes, hrsg.v. Seitz, L. und A.I. Amreich, VII. Bd., Geburtshilfe, 1. Teil, Verlag Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1952, S. 751-827

65. FAHREAU, R.: "Om hämagglutinationen, särskilt med hänsyn till havandeksa-
pet och möjligheten av att diag-
nostiskt utnyttja densamma."
Hygiea, Stockholm, 80, 1918, S. 369-
383
66. FASBENDER, H.: "Entwicklungslehre, Geburts-
hilfe und Gynäkologie in den
hippokratischen Schriften."
Verlag von Ferdinand Enke, Stutt-
gart, 1897
67. FASBENDER, H.: "Geschichte der Geburtshilfe."
Verlag von Gustav Fischer, Jena,
1906
68. FELLNER, O.: "Ein besonderes Phänomen bei
beginnender Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 1, 1925, S. 869-870
69. FENNER, O.: "Vergleichende Untersuchungen
einer immunologischen Schwan-
gerschaftsreaktion zum Kröten-
schwangerschaftstest." Münch.
med. Wschr. 104, 1962, S. 2216-2218
70. FISCHER, I.: Geschichte der Gynäkologie.
Biologie und Pathologie des Weibes.
Ein Handbuch der Frauenheilkunde
und Geburtshilfe, hrsg. v. Josef Halban
und L. Seitz, 1. Bd., Berlin u. Wien,
1924, 1-202
71. FRANK, E. und NOTHMANN, M.: "Über die Verwert-
barkeit der renalen Schwanger-
schaftsglykosurie zur Frühdiagnose
der Schwangerschaft." Münch. med.
Wschr. 67, 1920, S. 1433

72. FRANK, J.P.: "Grundsätze über die Behandlung der Krankheiten des Menschen." Bd. I und II, aus dem Lateinischen übersetzt von Sobernheim, J.F., E.F. Wolters, Stuttgart, 1832
73. FRANK, P.: "Über einen neuen immunologischen Schwangerschaftstest." Pharmaz. Ztg. 107, 1962, S. 537-538
74. FRANK, R.: "Über eine immunologische Methode zur Schwangerschaftsdiagnose." Zbl. Gynäk. 85, 1963, S. 1088-1093
75. FRANZ, R.: "Über die antiproteolytische Serumwirkung in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett und die Bedeutung der Antitrypsinmethode für die serologische Schwangerschaftsdiagnostik." Arch. Gynäk. 102, 1914, S. 579-610
76. FRIEDMANN, M.H. und LAPHAM, M.E.: "A simple, rapid procedure for the laboratory diagnosis of early pregnancies." Amer. J. Obstetr. Gynec. St. Louis, 21, 1931, S. 404-410
77. FRIEDRICH, B.: "Zur Schwangerschaftsdiagnose insbesondere Untersuchungen zu der von Visscher und Bowman angegebenen Methode und deren vereinfachende Modifikation durch Salzsäure." Med. Diss., Leipzig, 1937
78. FRISCH, W.: "Wert und Grenzen der biologischen Schwangerschaftsreaktion mit *Rana vulgaris*." Münch. med. Wschr. 94, 1952, S. 1620-1625

79. GALLI MAININI, C.: "Pregnancy test usin the male toad." J.Clin.Endocr.7, 1947, S.653-658
80. GAUB, C.J.: "Über ein wahrscheinliches Schwangerschaftszeichen." Zbl.Gynäk. 50, 1926, S.875-887
81. GOT, R. und BOURILLON, R.: "Nouvelles domeas physiques sur là gonadotropine choriale humaine." Biochim.bio-physica acta, N.Y.39, 1960, S.241-247
82. GOTTSCHALK, A. und STRECKER, J.: "Zur Pathogenese und praktischen Verwertbarkeit der Schwangerschaftsglykosurie nach Kohlehydratbelastung". Klin.Wschr.1, 1922, S.2467-2468
83. GOTTSCHALK, S.: "Zur Abderhalden'schen Reaktion." Berliner Klin.Wschr.50, 1913, S.1151-1152
84. GRAFF, H. von und ZUBRZYCKY, B. von: "Die Cobra-gift-Pferdeblut-Hämolyse in der Schwangerschaft und beim Carcinom." Münch.med.Wschr.1, 1912, S.574-577
85. GRUENBERGER, V. und ULM, R.: "Eine immunologische Schwangerschaftsreaktion (Pregnosticontest)." Wien.klin.Wschr.74, 1962, S.508
86. GRUENBERGER, V. und ULM, R.: "Eine immunologische Schwangerschaftsreaktion (Pregnosticontest)." Geburtsh.u.Frauenhk.23, 1963, S.366-370

87. GUTERMAN, H.S.: "A Human Pregnancy Test Based Upon a Color Reaction of Pregnandiol in the Urine." J.clin.Endocr. 4, 1944, S. 262-267
88. GUTERMAN, H.S.: "Further Observations on the value of the Pregnandiol Test for Pregnancy." J.clin.Endocr. 5, 1945, S. 407-411
89. HALBAN, J.: "Schwangerschaftsreaktion der fötalen Organe und ihrer puerperalen Involution." Zschr.Geburtsh. 53, 1904, S. 191-231
90. HALBAN, J. und LANDSTEINER, K.: "Über Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums." Münch.med.Wschr. 49, 1902, S. 473-476
91. HARTLEB, H.: "Die Bedeutung der quantitativen Hormonuntersuchung mit dem Wasserfrosch für die Prognose der gestörten Schwangerschaft." Geburtsh.u.Frauenhk. 11, 1951, S. 938-943
92. HASENBEIN, G.: "Ein Schwangerschaftstest an Regenwürmern." Arch.Gynäk. 181, 1951, S. 15-28
93. HEGAR, A.: "Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode." Dtsch.med.Wschr. 21, 1895, S. 565-567
94. HEGEMANN, O.: "Die orale Hormonbehandlung mit Methyloestrenolon und Methyloestradiol als Schwangerschafts-

frühtest." Medizinische, Stuttgart, 21, 1959, S. 1032-1033

95. HEIDE, A. von der und KRÖSING, E.: "Die Bedeutung der Antitrypsinbestimmung für die Gynäkologie." Zschr. Geburtsh. 67, 1910, S. 113-130
96. HEIM, K.: "Über Fortschritte auf dem Gebiet der Schwangerschafts- und Geschwulstdiagnose." Prakt. Arzt, 19, 1934, S. 247-251
97. HEINRICHS, H.: "Jahreszeitliche Schwankungen der Empfindlichkeit von Kröten und Bewertung des Krötentestes." Geburtsh. u. Frauenhk. 22, 1962, S. 372-376
98. HEYNEMANN, T.: "Eine Reaktion im Serum Schwangerer, Kreißender und Wöchnerinnen." Arch. Gynäk. 90, 1910, S. 237-254
99. HILSDORF, C.: "Zur Diagnose der Zyklus-Phasen und Gravidität aus dem Urethral-Abstrich unter besonderer Berücksichtigung der cytometrischen Verhältnisse." Med. Diss. Mainz, 1959
100. HINGLAIS, H. und M.: "Die Frühdiagnose der Gravidität." Dtsch. med. Wschr. 84, 1959, S. 2101
101. HOFFSTROM, K. A.: "Eine Stoffwechseluntersuchung während der Schwangerschaft." Skand. Arch. Physiol. 23, 1910, S. 326-420

119. KELLER, P.J. und PLETSCHER, E.: "Erfahrungen mit biologischen und immunologischen Schwangerschaftstests." Schweiz.med.Wschr. 95, 1965, S. 929-933
120. KEBLER, M.: "Vergleichende Untersuchungen über Schwangerschaftsteste." Med.Diss., Greifswald, 1959
121. KONSULOFF, S.: "Schnelldiagnose der Schwangerschaft durch die Melanophoren-Reaktion." Klin.Wschr. 13, 1934, S. 776-777
122. KOTTMANN, K.: "Zur neuen Schwangerschaftsreaktion mit Dia-Sorcym-Placenta." Korrespbl. Schweiz. Ärzte, 47, 1917, S. 1012-1020
123. KOTTMANN, K.: "Über Sorcyme, neue Metallweißpräparate zur Diagnose und Therapie mit besonderer Berücksichtigung der serodiagnostischen Schwangerschaftsreaktion." Korrespbl. Schweiz. Ärzte, 47, 1917, S. 625-639
124. KOTTMANN, K.: "Über Sorcyme: Ergebnisse unter Anwendung von Phosphatgemischen." Korrespbl. Schweiz. Ärzte, 47, 1917, S. 939-944
125. KRAUS, H.H.: "Zur Kritik des chemischen Richardson'schen Schwangerschaftstests." Zbl.Gynäk. 74, 1952, S. 1527-1528
126. KRÖSING, E.: "Das Fibrinogen im Blut von normalen Graviden, Wächnerinnen und Eklamptischen." Arch.Gynäk. 94, 1911, S. 317-331

127. KÜRZEL, K.: "Der Einfluß von Schwangerschaft und gynäkologischen Erkrankungen auf das Guttadiaphot." Mschr. Geburtstsk. 89, 1931, S. 71-77
128. KUPPERMANN, H.S., GREENBLATT, R.B. und NOBACK, C.R.: "A two an Six-Hour Pregnancy Test." J. Clin. Endocr. 3, 1943, S. 548-550
129. KUSTALLOW, N.J.: "Reaktion zur Bestimmung normaler und ektopischer Schwangerschaften mittels Infusionstierchen." Zbl. Gynäk. 61, 1937, S. 269-277
130. IACHNIT-FIXSON, U.: "Klinische Erfahrungen mit dem Pregnosticon-Schwangerschaftstest." Ärztl. Labor, 10, 1964, S. 1-6
131. LEIDENBERGER, F.: Diagnose der Schwangerschaft. Gynäkologie und Geburtshilfe, hrsg. v. O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen u. J. Zander, 1. Bd., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967, 848-857
132. LEMKE, J. und LAURITZEN, Ch.: "Untersuchungen zur serologischen Schwangerschaftsdiagnostik." Zbl. Gynäk. 85, 1963, S. 1081-1088
133. LEWIN, H.: Die biologischen Schwangerschaftsreaktionen. Biologie und Pathologie des Weibes. Ein Handbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, hrsg. v. Ludwig Seitz und Alfred I. Amreich, 1. Ergänzungsband, Berlin, 1957, 541-590

134. LIEPMANN, W.: "Über ein für menschliche Placenta spezifisches Serum." Dtsch. med. Wschr. 28, 1902, S. 911-912
135. LIEPMANN, W.: "Über ein für menschliche Placenta spezifisches Serum." Dtsch. med. Wschr. 29, 1903, S. 383-385
136. LIEPMANN, W.: "Über ein für menschliche Placenta spezifisches Serum." Dtsch. med. Wschr. 29, 1903, S. 80-81
137. LINZENMEIER, G.: "Eine neue Schwangerschaftsreaktion und ihre theoretische Erklärung." Zbl. Gynäk., 44, 1920, S. 816-820
138. LINZENMEIER, G.: "Neue Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen." Zbl. Gynäk. 45, 1921, S. 347-353
139. LÖNNE, F.: "Ein einfaches neues Frühschwangerschaftszeichen." Zbl. Gynäk. 49, 1925, S. 2406-2408
140. LÖNNE, F.: "Ein einfaches neues Frühschwangerschaftszeichen." Zbl. Gynäk. 63, 1939, S. 2275-2277
141. LÖRINCZ: "Ein neues Schwangerschaftszeichen." Gyógyászat 14, 1927, Budapest, zit. Zbl. Gynäk. 52, 1928, S. 2734
142. LOEWIT, K. und PHILADELPHY, V.: "Quantitative Choriongonadotropinbestimmung mit einem immunologischen Schwangerschaftstest." Wien. med. Wschr. 115, 1965, S. 107-111

143. LOHMEYER, H. und BROSSWITZ, E.: "Der abgestufte immunbiologische Gonadotropinnachweis in der Diagnostik der normalen und pathologischen Schwangerschaft." Zschr. Geburtsh. 162, 1964, S. 1-17
144. LÜBOW, H.: "Krötentest und Krötenhaltung." Therap. Monat, Mannheim, 8, 1958, S. 184-193
145. LÜTTGE, W. und MERTZ, W. von: "Nachweis von serologischen Spaltprodukten nach Einwirkung von Substrat." Münch. med. Wschr. 71, 1924, S. 576
146. LÜTTGE, W. und MERTZ, W. von: "Ist bei therapeutischen Injektionen von Organextrakten die Bezeichnung der "Hormon"-Wirkung berechtigt?" Dtsch. med. Wschr. 53, 1928, S. 1172-1174
147. MANDELSTAMM, M.: "Biologischer Nachweis von Melanophorenhormon im Harn Schwangerer am Fischtest." Zbl. Gynäk. 59, 1935, S. 2737-2741
148. MANOILLOFF, O. S.: "Bestimmung der Schwangerschaft aus dem Blutserum." Arch. Gynäk. 140, 1930, S. 138-140
149. MANOILLOFF, O. S.: "Weitere Erfahrungen über eine einfache Serum-Reaktion zur Schwangerschaftsbestimmung." Arch. Gynäk. 142, 1930, S. 474-476
150. MANOILLOFF, O. S.: "Weitere Erfahrungen über eine einfache Serum-Reaktion zur Schwangerschaftsbestimmung." Arch. Gynäk. 149, 1932, S. 645-649

151. MARTIUS, G. und DAUME, E.: "Die Treffsicherheit des Krötentests nach Galli-Mainini." Münch.med.Wschr.105, 1963, S.362, Fragekasten
152. MATHEWS, F.S.: "The Urine in normal pregnancy." Amer.J.Med.Sc.131, 1906, S.1058-1061
153. MICHAELIS, M.: "Molekulare O₂-Bestimmung im Venenblut. Eine neue Schwangerschaftsschnellbestimmung." Zbl.Gynäk.58, 1934, S.2866
154. MICHEL, C.F.: "Moderne Schwangerschaftstests." Med.Mschr.19, 1965, S.264-265
155. NORDMEYER, H.: "Die HCG-Ausscheidung in der Gravidität." Zschr.Geburtsh.162, 1964, S.1-9
156. NOTHMANN, M.: "Über die Verwertbarkeit der renalen Schwangerschaftsglykosurie als Frühdiagnosticum der Schwangerschaft." Klin.Wschr.2, 1923, S.880
157. NOWAK, J., PORGES, O. und STRISOWER, R.: "Über eine besondere Form der Glykosurie in der Gravidität und ihre Beziehung zum echten Diabetes." Zschr.klin.Med.78, 1913, S.412-453
158. NÜRNBERGER, L.: "Über die Verwendbarkeit der renalen Schwangerschaftsglykosurie zur Frühdiagnose der Gravidität." Dtsch.med.Wschr.47, 1921, S.1124-1126

159. OBLADEN, P.: "Der Nachweis latenten Ödems in der Schwangerschaft mittels der Quaddelreaktion." Zschr. Geburtsh. 91, 1927, S. 651-653
160. ONDERKA, P.: "95 Pregnosticonteste im Vergleich zum Krötentest." Geburtsh. u. Frauenhk. 24, 1964, S. 619, Tagungsberichte und Original
161. OSIANDER, F.B.: "Handbuch der Entbindungskunst." 1. Teil, 1829, Tübingen, bey Christian Friedrich Osiander
162. OSIANDER, F.B.: "Über das Rundwerden des Muttermundes als Schwangerschaftszeichen; nebst Angaben eines neuen diagnostischen Mittels: dem Scheidenpuls." Hannov. Ann. 1. Bd. H1, 1836, S. 93-107
163. OTTOW, B.: Die Geschichte der Entwicklung der Geburtshilfe.
Lehrbuch der Geburtshilfe, hrsg. v. W. Stoeckel, 10. Auflg., Jena, 1948
164. PAULLINI, CH.F.: "Neu-Vermehrte/Heylsame Dreckapotheke." Franckfurt am Mayn Verlag Friedrich Knochens, Auflagen 1696 weitere 1697, 1699 und 1714
165. PAULLINI, CH.F.: "Neu-Vermehrte, heylsame Dreckapotheke." In Verlegung Friedrich Daniel Knochens seel. Wit. und EBlinger, Franckfurt am Mayn und Leipzig, 1748

166. PAUL, G.: "Die Auswertung der Frosch- und Krötenteste an der Universitäts-Frauenklinik Rostock in den Jahren 1957-1961, Med.Diss., Rostock, 1963
167. PAYER, A.: "Über den Einfluß des Zuckers auf den Stoffwechsel der Schwangeren und auf den Geburtsverlauf. I. Einfluß des Zuckers auf den Stoffwechsel der Schwangeren." Mschr.Geburtsh. 10, 1899, S. 559-580
168. PHILADELPHY, V. und LOEWIT, K.: "Erfahrungen mit einem immunologischen Schwangerschaftstest." Wien.klin. Zschr. 74, 1962, S. 631-632
169. PHILLIP, E.: "Sexualhormone, Placenta und Neugeborenes." Zbl.Gynäk. 53, 1929, S. 2386-2394
170. PHILLIP, E.: "Hypophysen-Vorderlappen und Placenta." Zbl.Gynäk. 54, 1930, S. 450-453
171. PHILLIP, E.: "Die Bildungsstätte des Hypophysen-Vorderlappen-Hormons in der Placenta." Zbl.Gynäk. 54, 1930, S. 1858-1866
172. PHILLIP, E.: "Die hormonale Wirkung der Placenta." Dtsch.med.Wschr. 58, 1932, S. 217-219
173. PISKACEK, L.: "Über Ausladungen umschriebener Gebärmutterabschnitte als diagnostisches Zeichen im Anfangsstadium der Schwangerschaft." Zbl.Gynäk. 24, 1900, S. 783-784

174. PLOTZ, J.: "Über die Histidinausscheidung im Harn Schwangerer." Zbl.Gynäk. 65, 1941, S. 309-315
175. PLOTZ, J.: "Die Bedeutung der Körpertemperaturmessung für die Diagnose der Ovulation, Frühschwangerschaft und Sterilität." Zbl.Gynäk. 70 1948, S. 1034-1036
176. PORGES, H. und POLLACZEK, K.F.: "Kutanreaktion mit Prolan." Zbl.Gynäk. 54, 1930, S. 454-456
177. PSCHYREMBEL, W.: "Praktische Geburtshilfe." 3. Aufl., Walter de Gruyter & Co. Berlin, 1953
178. REIFF, G.: "Frauen Rosengarten." bei Christian Egenelff, Franckfort am Mayn, 1665
179. REIPRICH, W.: "Eine neue Schwangerschafts-schnellreaktion aus dem Harn." Klin.Wschr. 12, 1933, S. 1441-1444
180. REIPRICH, W.: "Über die Biologie und diagnostisch-therapeutische Bedeutung der Sexualhormone des Hypophysen-Vorderlappens." Zschr.Geburtsh. 109, 1934, S. 285-332
181. RICHARDSON, G.C.: "A new biochemical test for pregnancy." Amer.J.Obstetr.Gynec. 61, 1951, S. 1317
182. RICHTER, R.H.H. und ARNOLD, M.: "Vorläufige Beobachtungen über den immunologischen Schwangerschaftstest." Gynaecologia 155, 1963, S. 72-79 und

Schweiz.Ges.Gyn. Jahresvers.,
Biel, 1962

183. RISSE, E.: "Der Schwangerschaftsnachweis mit Kaltblütern." Süddtsch.Apoth.-Ztg. 90, 1950, S. 444-445
184. RODECURT, M. und FERNAKOFF, C.: "Ist die Schwangerschaftsreaktion von MANOILOFF praktisch brauchbar?" Zbl.Gynäk. 54, 1930, S. 2830-2831
185. RÖMER, R.: "Über den Lipoidgehalt und die Kobrahämolyse aktivierende Fähigkeit des Serums Schwangerer und Nichtschwangerer." Zschr.Geburtsh. 71, 1912, S. 350-367
186. ROESSLIN, E.: "Ehestands Artzneibuch. Schwangerer Frauen und Hebammen Rosengarten." Straßburg, 1513
187. ROESSLIN, E.: "Hebammenbüchlein. Empfengnuß und Geburt des Menschen." Verl. v. Vincenti Steinmeyers, Frankfurt am Mayn, 1608
188. ROSENTHAL, E.: "Serumdiagnose der Schwangerschaft." Zschr.klin.Med. 72, 1911, S. 505-518
189. ROUBITSCHKE, R.: "Die renale Schwangerschaftsglykosurie als Frühsymptom der gravidität." Klin.Wschr. 1, 1922, S. 220-221
190. RUEFF, J.: "Ein schönlustig Trostbüchle von den Empfengnissen und Geburten der Menschen." Zürich, 1554

191. RUPPEL, G.: "Erfahrungen mit dem Schwangerschaftstest nach Galli Mainini von 1952-1960." Med.Diss. Universität des Saarlandes, 1961
192. SALVATIERRA, V.: "Über den Gonadotropinstoffwechsel während der Schwangerschaft." Arch.Gynäk. 184, 1954, S. 617-628
193. SARWEY, O.: "Zur Hörbarkeit der Herztöne im 4. und 5. Schwangerschaftsmonat." Zbl.Gynäk. 28, 1904, S. 1569-1573
194. SARWEY, O.: "Zur Diagnostik in der ersten Hälfte der Schwangerschaft." Zbl.Gynäk. 28, 1904, S. 1156-1163
195. SAS, M. und KENYERES, F.: "Schwangerschaftstest mit Fröschen." Zbl.Gynäk. 72, 1950, S. 540
196. SCANZONI, F.W.: "Lehrbuch der Geburtshilfe." 1. u. 2. Bd., bei L.W. Seidel, Wien 1849/50
197. SCHLÖR, W.: "Adsorptionsverbindungen von Jod - ein Schwangerschaftstest." Dtsch.med.Wschr. 75, 1950, S. 1666-1667
198. SCHLÖSSER, W.: "Die abgestufte immunologische Schwangerschaftsreaktion." Med.Klin. 59, 1964, S. 1418-1420
199. SCHMIDT-ELMENDORFF, H.: "Klinische und experimentelle Erfahrungen mit zwei neuen immunologischen Schwanger-

schaftsnachweismethoden." Geburtsh.u.Frauenhk.24,1964,
S.55-56

200. SCHNEIDER,W. und SPURNY,H.: "Erfahrungen mit dem Rattenöstrustest als Schwangerschaftsdiagnosticum." Geburtsh.u.Frauenhk.15,1955,
S.921-928
201. SCHOLTEN,R. und VEIT,J.: "Syncytiolyse und Hämolyse." Zschr.Geburtsh.49,
1903,S.210-232
202. SEIDLER,K.: "Kurze Übersicht über die Methoden der biologischen und chemischen Schwangerschaftsdiagnose beim Tier mit besonderer Berücksichtigung der Schlörschen Jodprobe beim Rind." Vet. Med.Diss.,Berlin,1959
203. SEITZ,A. und JESS,F.: "Über die Bedeutung der renalen Schwangerschaftsglykosurie für die Diagnose der Schwangerschaft." Münch.med. Wschr.69,1922,S.6-7
204. SEITZ,L.: "Amenorrhoe, ausschließlich durch Gelbkörperhormone (Progesteron) beseitigt." Geburtsh.u. Frauenhk.3,1941,S.271-278
205. SELLHEIM,H.: "Neue und ins neue Licht gerückte Frühschwangerschaftszeichen." Zbl.Gynäk.48,1924
S.2485-2494
206. SELLHEIM,H.: "Die Schwangerschaftsdiagnose bis Aschheim." Zbl.Gynäk.55,1931,
S.450-458

207. SIEDENTOPF, H. und EISNER, W.: "Die wahre Blutreaktion während der Frühschwangerschaft und Wochenbett." Zschr.Geburtsh.97, 1930, S.17-22
208. SOLINGEN, C.: "Handgriffe der Wund-Artzney nebst dem Ampt und Pflicht der Weh-Muetter." Franckfurt a.d. Oder, verlegt Jeremias Schrey und Heinrich Johs. Meyers Erben, 1693.
209. SOMMER, K.H.: Diagnostik und ärztliche Beratung in der Schwangerschaft. Klinik der Frauenheilkunde und Geburthilfe Ein Handbuch für die Praxis, hrsg. v. Horst Schwalm und Gustav Döderlein, 4.Bd., München, 1965, 585-639
210. SOSKIN, S., WACHTEL, H. und HECHTER, O.: "The treatment of delays menstruation with prostigmin." J.Amer. Med.Ass.114, 1940, S.2090-2091
211. STAHL, E.: "Neue Anwendungsgebiete der Dünnschicht-Chromatographie." Angew. Chem.73, 1961, S.646-654
212. TAYLOR, H.C. jr.: "Fortschritte in der gynäkologischen Endocrinologie." Geburtsh.u.Frauenhk.9, 1949, S.709-735
213. VEIT, J.: "Über die Glykosurie der Schwangeren." Münch.med.Wschr.53, 1906, S.1437-1438
214. VISSCHER, R. und BOWMAN, D.E.: "Chemical Determination of Pregnancy."

Proc.Soc.Exper.Biol.Med.31,
1933-34,S.460-461

215. VOGEL,W.: "Untersuchungen über die Schwangerschaftsreaktion nach Dienst." Zbl.Gynäk.50,1926,S.517-520
216. VOGEL,W.: "Die Ninhydrinflockungsprobe bei Schwangeren, eine neue Reaktion im Blutserum zur Erkennung einer Gravidität." Zbl.Gynäk.50,1926,S.1554-1560
217. VORHERR,H.: "Der Nachweis von Chorion- und hypophysären Gonadotropinen mittels abgestufter Antigen-Antikörperreaktion (Pregnoticontest)." Materia med.Mordmark,XVI/11,1964 S.492-499
218. WAGNER-KOCH,U.: "Das klinisch kontrollierte Ergebnis des Schwangerschaftstests mit infantilen Ratten und seine medikamentöse Beeinflussung." Med.Diss.,Mainz,1959
219. WALDI,D.: "Einfache quantitative Schnellbestimmung von Pregnan diol auf Dünnschichtplatten zum Frühschwangerschaftsnachweis und zur Überwachung des Cyclus bei der Frau." Klin.Wschr.40,1962,S.827-830
220. WALDI,D.: "Dünnschicht-Chromatographie im ärztlichen Laboratorium." Ärztl.Laboratorium 9,1963,S.221-227
221. WEEGMANN,F.: "Erfahrungen mit dem Ortho-Schwangerschaftstest." Med.Welt, 1963.S.204-209

222. WEICHARDT, W.: "Sichtbarer Nachweis von Antigen-Antikörper-Reaktion."
Münch.med.Wschr.58, 1911, S.1662-1663
223. WEICHARDT, W.: "Epiphaninreaktion." Jber.
Immunit.forsch.8, 1912, S.2-11
224. WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: "Schnellmethode zur Schwangerschaftsbestimmung."
Klin.Wschr.19, 1940, S.717-719
225. WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: Über die histaminzerstörende Wirkung des Schwangerenblutes." Arch.Gynäk.170,
1940, S.82-89
226. WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: "Über die oxytocinabbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes." Arch.Gynäk.
171, 1941, S.286-290
227. WERLE, E. und EFFKEMANN, G.: "Zur Kenntnis des Histaminstoffwechsels der Schwangeren." Arch.Gynäk.172,
1942, S.448-454
228. WERLE, E. und SEMM, K.: "Methode zur Schwangerschaftsdiagnose mit Bestimmung des Alters der Fruchts." Arch.Gynäk.187, 1955, S.106-111
229. WIDE, L.: "Immunological Determination of pituitary luteinizing hormone in the urine of normal women." Acta endocr.K'hvn, Suppl.67, 1962
S.128
230. WIDE, L. und GEMZELL, C.A.: "An immunological Pregnancy Test." Acta endocr. K'hvn, Suppl.35, 1960, S.261-267

231. WIDE, L. und GEMZELL, C.A.: "Immunological Determination of pituitary luteinizing hormone in the urine of fertile and post-menopausal women and adult men." Acta endocr. K'hvn, Suppl. 39, 1962, S. 539-546
232. WIDE, L. ROOS, P. und GEMZELL, C.A.: "Immunological Determination of human pituitary luteinizing hormone (LH)." Acta endocr., K'hvn, Suppl. 37, 1961, S. 445-449
233. WIENINGER, E.: "Der periodische Ablauf der Spermiogenese bei der Erdkröte und seine Bedeutung für den Schwangerschaftstest." Wien. klin. Wschr. 69, 1957, S. 894-896
234. WIMMER, W.: "Außerklinischer Nachweis der Schwangerschaft in seiner chronologischen Entwicklung." Süddeutsch. Apoth.-Ztg. 89, 1949, S. 204-206
235. WITT, H.-J.: "Über den Wert eines neuen Immunologischen Schwangerschaftstests." Med. Klin. 59, 1964, S. 1008-1011
236. WITT, H.-J. und GUCKEISEN, R.: "Semiquantitativer immunologischer Schwangerschaftstest." Geburtsh. u. Frauenhk. 26, 1966, S. 1379-1387
237. ZANDER, J.: Die Hormone der Placenta. Gynäkologie und Geburtshilfe, hrsg. v. O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen u. J. Zander, 2. Bd., Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1967, 33-51

238. ZONDEK, B.: "Phloridzinglykosurie und Schwangerschaftsdiagnose." Zbl. Gynäk. 46, 1922, S. 851-853
239. ZONDEK, B.: "Zur Methode der Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysen-Vorderlappen-Hormons." Klin. Wschr. 9, 1930, S. 964-966
240. ZONDEK, B.: "Simplified Hormonal Treatment of amenorrhoea." J. Amer. Med. Ass., 118, 1942, S. 705-707
241. ZONDEK, B. und ASCHHEIM, S.: "Ei und Hormon." Klin. Wschr., 6, 1927, S. 1321-1322
242. ZONDEK, B. und ASCHHEIM, S.: "Das Hormon des Hypophysen-Vorderlappens." Klin. Wschr., 7, 1928, S. 831-835
243. ZONDEK, B. und COOPER, K.: "Cervical mucus in Pregnancy. Inability of estrogen to produce arborization in pregnancy and its clinical significance." J. Obstetr. Gynec. 4, 1954, S. 484-491
244. ZONDEK, B. und ROZIN, S.: "Cervical mucous arborization. Its use in the Determination of corpus luteum function." J. Obstetr. Gynec. 3, 1954, S. 463-470
245. ZONDEK, B., ROZIN, S. und VESELL, M.: "Uterine bleeding induced by progesterone during the normal menstrual interval in amenorrhoea." Amer. J. Obstetr. Gynec. 40, 1940, S. 396-399

246. ZUBRZYCKI, G. von "Studien über die Meio-
stagminreaktion bei Carcinom und
Schwangerschaft." Arch.Gynäk.,
102, 1914, S. 152-164

Mein Lebenslauf

Am 28.6.1927 wurde ich als Sohn des Städt. Bau-rats Walter Onderka und seiner Ehefrau Gertrud O., geb. Fremdling in Breslau geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich von Ostern 1937 an das König Friedrich Gymnasium zu Breslau und von Ende 1940 bis zu meiner Einberufung zum Militär am 1.5.1944 die Oberschule für Jungen I in Kattowitz O/S! Im Mai 1946 kam ich nach Weimar und legte am 4.7.1947 an der Friedrich Schiller Oberschule in Weimar mein Abitur ab.

Da ich nicht gleich zum Hochschulstudium zugelassen wurde, arbeitete ich bis Oktober 1949 im Städt. Krankenhaus in Weimar als Pflegergehilfe und Arzthelfer. Zum Wintersemester 1949/50 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich Schiller Universität zu Jena immatrikuliert. Im April 1951 begab ich mich nach Heidelberg und setzt das Studium an der dortigen Universität fort. Am 27.2.1956 bestand ich das medizinische Staatsexamen.

Danach absolvierte ich die Pflichtassistentenzeit vom 1.3.1956 bis 31.5.1957 an der Inneren und Gynäkologischen Abteilung des Gemeindekrankenhauses in Garmisch-Partenkirchen. Danach war ich vom 1.6.1957 bis 28.2.1958 in der Chirurgischen Abteilung als Assistenzarzt und vom 20.3. bis 20.6.1958 in der Landpraxis von Herrn Dr. Lang in Oberammergau als Landvierteljahresassistent tätig. Die weitere ärztliche Tätigkeit begann mit meiner Ausbildung zum Facharzt:

Vom 1.9.1958 bis 31.1.1962 an der II. Universitäts-Frauenklinik in München (Leitung Prof. Dr. Fikentscher), vom 22.1.1962 bis 31.7.1962 an der

gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des
Städt. Krankenhauses in Schwabach (Leitung Dr.
Weidmann) und vom 1.8.1962 bis 30.9.1968 an der
Frauenklinik der Städtischen Krankenanstalten
(Leitung Prof. Dr. Podleschka und ab 1.12.1967
Prof. Dr. Stark) in Nürnberg.

Die Bezeichnung Facharzt für Frauenkrankheiten
und Geburtshilfe darf ich seit dem 14.11.1967
führen. Nach mehreren Vertretungen leitender
Ärzte von geburtshilflich-gynäkologischen Ab-
teilungen habe ich am 1.4.1969 die Fachpraxis
des Herrn Dr. G. Wacholtz, Facharzt für Frauen-
krankheiten und Geburtshilfe in Hamburg-Altona,
Ehrenbergstr. 69, übernommen.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
